2021 年 12 月改訂（第 6 版）　　　　　　　　　　　　日本標準商品分類番号：871179

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2018（2019 年更新版）に準拠して作成

セロトニン再取り込み阻害・セロトニン受容体調節剤

トリンテリックス®錠 10mg
トリンテリックス®錠 20mg

Trintellix® Tablets 10mg & 20mg

ボルチオキセチン臭化水素酸塩錠

剤形	フィルムコーティング錠
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	トリンテリックス錠 10mg：1 錠中ボルチオキセチンとして 10mg （ボルチオキセチン臭化水素酸塩 12.71mg） トリンテリックス錠 20mg：1 錠中ボルチオキセチンとして 20mg （ボルチオキセチン臭化水素酸塩 25.42mg）
一般名	和名：ボルチオキセチン臭化水素酸塩（JAN） 洋名：Vortioxetine Hydrobromide（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2019 年 9 月 20 日 薬価基準収載年月日：2019 年 11 月 19 日 販売開始年月日：2019 年 11 月 27 日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元　武田薬品工業株式会社 提　　携　ルンドベック・ジャパン株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	武田薬品工業株式会社　くすり相談室 フリーダイヤル　0120-566-587 受付時間　9：00～17：30（土日祝日･弊社休業日を除く） 医療関係者向けホームページ　https://www.takedamed.com/

本 IF は 2021 年 12 月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

本剤は一部、国内承認外の用法及び用量を含む臨床試験に基づいて評価され、承認された。そのため、一部、国内承認外の用法及び用量を含む試験成績を掲載している。しかし、それらは、適応外使用を推奨するものではない。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 ― 日本病院薬剤師会 ―

（2020 年 4 月改訂）

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IF と略す）が誕生した。

1988 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第 2 小委員会が IF の位置付け、IF 記載様式、IF 記載要領を策定し、その後 1998 年に日病薬学術第 3 小委員会が、2008 年、2013 年に日病薬医薬情報委員会が IF 記載要領の改訂を行ってきた。

IF 記載要領 2008 以降、IF は PDF 等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加した IF が速やかに提供されることとなった。最新版の IF は、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/）にて公開されている。日病薬では、2009 年より新医薬品の IF の情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019 年の添付文書記載要領の変更に合わせ、IF 記載要領 2018 が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IF に記載する項目配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IF の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目　　次

Ⅰ．概要に関する項目
1. 開発の経緯 1
2. 製品の治療学的特性 1
3. 製品の製剤学的特性 2
4. 適正使用に関して周知すべき特性 2
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項 2
   (1) 承認条件 2
   (2) 流通・使用上の制限事項 2
6. RMP の概要 2

Ⅱ．名称に関する項目
1. 販売名 3
   (1) 和名 3
   (2) 洋名 3
   (3) 名称の由来 3
2. 一般名 3
   (1) 和名（命名法） 3
   (2) 洋名（命名法） 3
   (3) ステム（stem） 3
3. 構造式又は示性式 3
4. 分子式及び分子量 3
5. 化学名（命名法）又は本質 3
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 3

Ⅲ．有効成分に関する項目
1. 物理化学的性質 4
   (1) 外観・性状 4
   (2) 溶解性 4
   (3) 吸湿性 4
   (4) 融点（分解点）、沸点、凝固点 4
   (5) 酸塩基解離定数 4
   (6) 分配係数 5
   (7) その他の主な示性値 5
2. 有効成分の各種条件下における安定性 5
3. 有効成分の確認試験法、定量法 5

Ⅳ．製剤に関する項目
1. 剤形 6
   (1) 剤形の区別 6
   (2) 剤形の外観及び性状 6
   (3) 識別コード 6
   (4) 製剤の物性 6
   (5) その他 6
2. 製剤の組成 6
   (1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加物 6
   (2) 電解質等の濃度 7
   (3) 熱量 7

3. 添付溶解液の組成及び容量 7
4. 力価 7
5. 混入する可能性のある夾雑物 7
6. 製剤の各種条件下における安定性 7
7. 調製法及び溶解後の安定性 9
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化） 9
9. 溶出性 9
10. 容器・包装 9
(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報 9
(2) 包装 9
(3) 予備容量 9
(4) 容器の材質 9
11. 別途提供される資材類 9
12. その他 9

Ⅴ. 治療に関する項目
1. 効能又は効果 10
2. 効能又は効果に関連する注意 10
3. 用法及び用量 11
(1) 用法及び用量の解説 11
(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠 11
4. 用法及び用量に関連する注意 12
5. 臨床成績 13
(1) 臨床データパッケージ 13
(2) 臨床薬理試験 18
(3) 用量反応探索試験 20
(4) 検証的試験 25
(5) 患者・病態別試験 67
(6) 治療的使用 79
(7) その他 79

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 80
2. 薬理作用 80
(1) 作用部位・作用機序 80
(2) 薬効を裏付ける試験成績 81
(3) 作用発現時間・持続時間 85

Ⅶ. 薬物動態に関する項目
1. 血中濃度の推移 86
(1) 治療上有効な血中濃度 86
(2) 臨床試験で確認された血中濃度 86
(3) 中毒域 87
(4) 食事・併用薬の影響 87
2. 薬物速度論的パラメータ 88
(1) 解析方法 88
(2) 吸収速度定数 88
(3) 消失速度定数 88
(4) クリアランス 88

(5) 分布容積 88
(6) その他 88
3. 母集団（ポピュレーション）解析 88
(1) 解析方法 88
(2) パラメータ変動要因 89
4. 吸収 89
5. 分布 89
(1) 血液－脳関門通過性 89
(2) 血液－胎盤関門通過性 89
(3) 乳汁への移行性 90
(4) 髄液への移行性 90
(5) その他の組織への移行性 90
(6) 血漿蛋白結合率 91
6. 代謝 91
(1) 代謝部位及び代謝経路 91
(2) 代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率 91
(3) 初回通過効果の有無及びその割合 91
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率 92
7. 排泄 92
8. トランスポーターに関する情報 92
9. 透析等による除去率 92
10. 特定の背景を有する患者 93
11. その他 94

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由 95
2. 禁忌内容とその理由 95
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 95
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 95
5. 重要な基本的注意とその理由 96
6. 特定の背景を有する患者に関する注意 97
(1) 合併症・既往歴等のある患者 97
(2) 腎機能障害患者 100
(3) 肝機能障害患者 100
(4) 生殖能を有する者 100
(5) 妊婦 101
(6) 授乳婦 102
(7) 小児等 102
(8) 高齢者 103
7. 相互作用 103
(1) 併用禁忌とその理由 103
(2) 併用注意とその理由 104
8. 副作用 106
(1) 重大な副作用と初期症状 106
(2) その他の副作用 107
9. 臨床検査結果に及ぼす影響 112
10. 過量投与 112
11. 適用上の注意 112

12. その他の注意 113
(1) 臨床使用に基づく情報 113
(2) 非臨床試験に基づく情報 113

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目
1. 薬理試験 114
(1) 薬効薬理試験 114
(2) 安全性薬理試験 114
(3) その他の薬理試験 114
2. 毒性試験 118
(1) 単回投与毒性試験 118
(2) 反復投与毒性試験 119
(3) 遺伝毒性試験 121
(4) がん原性試験 121
(5) 生殖発生毒性試験 121
(6) 局所刺激性試験 122
(7) その他の特殊毒性 122

Ⅹ. 管理的事項に関する項目
1. 規制区分 123
2. 有効期間 123
3. 包装状態での貯法 123
4. 取扱い上の注意 123
5. 患者向け資材 123
6. 同一成分・同効薬 123
7. 国際誕生年月日 123
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日 123
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容 123
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 123
11. 再審査期間 123
12. 投薬期間制限に関する情報 124
13. 各種コード 124
14. 保険給付上の注意 124

ＸⅠ. 文献
1. 引用文献 125
2. その他の参考文献 125

ＸⅡ. 参考資料
1. 主な外国での発売状況 126
2. 海外における臨床支援情報 127

ＸⅢ. 備考
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報 131
(1) 粉砕 131
(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性 132
2. その他の関連資料 132

Ⅰ．概要に関する項目

1. 開発の経緯

ボルチオキセチン臭化水素酸塩（以下、本剤）は、デンマーク H. Lundbeck A/S により創製されたセロトニン再取り込み阻害・セロトニン受容体調節作用を有する新規抗うつ薬である。
本剤は、セロトニン（5-HT）$_3$、5-HT$_7$ 及び 5-HT$_{1D}$ 受容体アンタゴニスト作用、5-HT$_{1B}$ 受容体部分アゴニスト作用、5-HT$_{1A}$ 受容体アゴニスト作用及びセロトニントランスポーター（SERT）阻害作用を有している。複数の 5-HT 受容体への作用と SERT 阻害作用を介して、セロトニン系、ノルアドレナリン系及びドパミン系等の複数の神経伝達系に関与することにより、セロトニンだけでなく、ノルアドレナリン、ドパミン、アセチルコリン、ヒスタミンの遊離を調節する。
うつ病・うつ状態においては、セロトニン、ノルアドレナリン、ドパミンの不足が関与しているといわれている。本剤は複数の 5-HT 受容体への作用によって複数のモノアミンを調節する新規作用機序を有することから、幅広いうつ症状への効果と副作用の軽減を期待して開発を進めた。
うつ病・うつ状態の患者では、個々によって薬剤の反応性が異なり、複数の薬物治療を行っても寛解に至らない患者が少なくないことが報告されている。また、うつ病治療においては副作用のために、治療を中断する患者が少なくないことも報告されている。そのため、新たな作用機序を有する本剤が薬物治療における選択肢の一つになり得ると考えた。
本剤は 2013 年に米国及び欧州で承認され、2021 年 12 月時点において世界 80 ヵ国以上で承認されている。国内では、本剤は CCT-002 試験及び CCT-003 試験において、主要評価項目である投与 8 週時点の MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量に関して、本剤群とプラセボ群との間に統計学的な有意差は認められなかった。それらの結果を踏まえ、使用する本剤の用量や患者の選択基準等を変更して CCT-004 試験を実施し、2019 年 9 月に「うつ病・うつ状態」の効能又は効果で製造販売承認を取得した。

2. 製品の治療学的特性

(1) セロトニン再取り込み阻害・セロトニン受容体調節作用を有する新規抗うつ剤である。
SERT 阻害に加えて、5-HT$_3$ 受容体、5-HT$_7$ 受容体及び 5-HT$_{1D}$ 受容体のアンタゴニスト作用、5-HT$_{1B}$ 受容体部分アゴニスト作用、5-HT$_{1A}$ 受容体アゴニスト作用によって、セロトニンだけでなく、ノルアドレナリン、ドパミン、アセチルコリン、ヒスタミンの遊離の調節に関与する。
（「Ⅵ. 2. (1) 作用部位・作用機序」の項参照）

(2) 国内第Ⅲ相二重盲検比較試験（10、20mg）（CCT-004 試験）において抗うつ効果を示した。
MADRS 合計スコアをプラセボと比較して有意に改善した。
（「Ⅴ. 5. (4) 1) 有効性検証試験」の項参照）

(3) 1 日 1 回の投与であり、治療用量である 10mg/日から開始できる。
患者の状態により、20mg/日を超えない範囲で増減可能である。
（「Ⅴ. 3. 用法及び用量」の項参照）

(4) 海外では 2013 年に販売を開始し、世界 80 ヵ国以上で使用されている。（2021 年 12 月現在）

(5) 大うつ病性障害患者を対象とした国内臨床試験及び国際共同試験において、1,050 例（うち日本人 708 例）中、499 例（47.5%）に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。主な副作用（発現頻度 5%以上）は悪心 200 例（19.0%）、傾眠 63 例（6.0%）及び頭痛 60 例（5.7%）であった。（承認時）
なお、重大な副作用として、セロトニン症候群、痙攣、抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）があらわれることがある。（いずれも頻度不明）
（「Ⅷ. 8. 副作用」の項参照）

3. 製品の製剤学的特性

該当資料なし

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP	有
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

（2021 年 12 月時点）

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMP の概要

■医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
・セロトニン症候群 ・痙攣 ・抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）・低ナトリウム血症	・自殺念慮・自殺行動 ・出血 ・妊婦への投与による児への影響（新生児遷延性肺高血圧症等）	なし
有効性に関する検討事項		
なし		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動 ・製造販売後データベース調査（出血）
有効性に関する調査・試験の計画の概要
なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動 なし

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認すること。

Ⅱ．名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

トリンテリックス錠 10mg

トリンテリックス錠 20mg

(2) 洋名

Trintellix Tablets 10mg

Trintellix Tablets 20mg

(3) 名称の由来

海外ではうつ病の症状である精神症状／身体症状／認知機能の 3 面に好影響が期待できることから、3 を意味する「tri」と、優れた抗うつ薬を意味する「brilliant」、「excellent」から「rint」と「x」を付けて命名された。

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

ボルチオキセチン臭化水素酸塩（JAN）

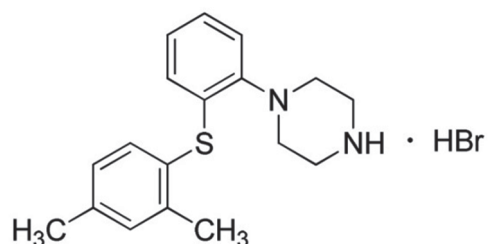
(2) 洋名（命名法）

Vortioxetine Hydrobromide（JAN）

vortioxetine（r-INN）

(3) ステム（stem）

セロトニン and/or ノルエピネフリン再取り込み阻害薬、フルオキセチン誘導体：-oxetine

3. 構造式又は示性式

4. 分子式及び分子量

分子式：$C_{18}H_{22}N_2S \cdot HBr$

分子量：379.36

5. 化学名（命名法）又は本質

1-[2-(2,4-Dimethylphenylsulfanyl)phenyl]piperazine monohydrobromide

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

記号番号：Lu AA21004

Ⅲ．有効成分に関する項目

1．物理化学的性質

(1) 外観・性状

本品は白色～微褐白色の粉末である。

(2) 溶解性

■各種有機溶媒に対する溶解度（約 22℃）

溶媒	溶解度（mg/mL）注)
トルエン	0.1 未満
メタノール	42.5
96%エタノール	22.8
2-プロパノール	2.4
酢酸エチル	0.01
アセトニトリル	0.8

注）ボルチオキセチン臭化水素酸塩飽和溶液中のボルチオキセチン濃度を示す。

（承認時資料：2019 年 9 月）

■各種 pH 溶液に対する溶解度（約 22℃）

pH	溶質	溶媒	溶解度（mg/mL）注)
1.1	ボルチオキセチン臭化水素酸塩	0.1mol/L 塩酸	0.7
4.5		50mmol/L 酢酸塩緩衝液	2.3
5.5		水	1.3
7.4		リン酸塩緩衝液	0.039
12.2	ボルチオキセチン遊離塩基	0.1mol/L 水酸化ナトリウム溶液	0.0008

注）ボルチオキセチン臭化水素酸塩飽和溶液中のボルチオキセチン濃度を示す。

（承認時資料：2019 年 9 月）

(3) 吸湿性

吸湿性は示さない。

（承認時資料：2019 年 9 月）

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：231.7℃

（承認時資料：2019 年 9 月）

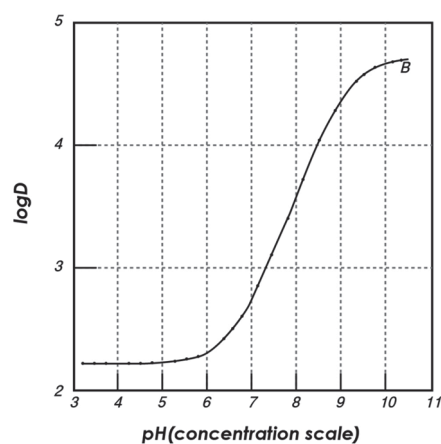
(5) 酸塩基解離定数

pK_{a1}＝9.1（±0.1）

pK_{a2}＝3.0（±0.2）

（承認時資料：2019 年 9 月）

(6) 分配係数

オクタノールと水との間の 25℃における分配係数は、Log $D_{7.4}$：3.1 であった。

Log D プロファイル

（承認時資料：2019 年 9 月）

(7) その他の主な示性値

本品は低波長領域においてのみ吸収を示し、水溶液中の吸収極大は 198nm、局所的な極大は 226nm に認められる。

（承認時資料：2019 年 9 月）

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験	保存条件		保存形態	保存期間	結果
	温度	湿度			
長期保存試験	25℃	60%RH	ポリエチレン袋・ダンボール箱	60 ヵ月	変化なし
加速試験	40℃	75%RH		6 ヵ月	変化なし
苛酷試験	60℃	80%RH	ガラス製容器（開放系）	4 週	変化なし
光安定性試験	—	—	試料容器（石英製蓋で閉栓）	120 万 lx･h 200W･h/m^2	変化なし

測定項目：性状（外観）※、純度試験（類縁物質）及び含量

※長期保存試験及び加速試験のみ

（承認時資料：2019 年 9 月）

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

(1) 赤外吸収スペクトル

(2) 液体クロマトグラフィー

定量法

液体クロマトグラフィー

Ⅳ．製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

錠剤（フィルムコーティング錠）

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	トリンテリックス錠 10mg		トリンテリックス錠 20mg	
剤形	両面割線入りのフィルムコーティング錠			
錠剤の色		微黄色		微黄赤色
形状	上面		上面	
	下面		下面	
	側面		側面	
直径（mm）	約 7.6		約 7.6	
厚さ（mm）	約 3.3		約 3.3	
質量（mg）	約 156		約 156	

(3) 識別コード

トリンテリックス錠 10mg： 114　表示部位： 錠剤／PTP シート

トリンテリックス錠 20mg： 115　表示部位： 錠剤／PTP シート

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加物

販売名	トリンテリックス錠 10mg	トリンテリックス錠 20mg
有効成分	1 錠中 ボルチオキセチン臭化水素酸塩 12.71mg （ボルチオキセチンとして 10mg）	1 錠中 ボルチオキセチン臭化水素酸塩 25.42mg （ボルチオキセチンとして 20mg）
添加剤	D-マンニトール、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、デンプングリコール酸ナトリウム、ヒプロメロース、ステアリン酸マグネシウム、タルク、黄色三二酸化鉄	D-マンニトール、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、デンプングリコール酸ナトリウム、ヒプロメロース、ステアリン酸マグネシウム、タルク、黄色三二酸化鉄、三二酸化鉄

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

製剤化工程における製剤特有の分解生成物は認められない。

6. 製剤の各種条件下における安定性

試験	保存条件			保存形態	保存期間	結果
	温度	湿度	光			
長期保存試験	25℃	60%RH	－	PTP 包装品 ・14 錠シート×8／箱	36 ヵ月	変化なし
加速試験	40℃	75%RH	－	PTP 包装品 ・14 錠シート×8／箱	6 ヵ月	変化なし
光安定性試験	25℃	60%RH	D65 光源	包装なし ・シャーレ	120 万 lx･h 424W･h/m^2	変化なし

測定項目：性状、確認試験（紫外可視吸収スペクトル）、類縁物質、溶出性、定量法（含量）、水分、硬度

（承認時資料：2019 年 9 月）

■錠剤分割時の安定性（製剤単独）

トリンテリックス錠 10mg 及び 20mg を分割後、25℃/75%RH、白色蛍光灯（500lx）の条件下で観察した結果、100 日後まで、外観、含量、溶出性などについて特に問題となる変化は認められなかった。

保存条件：25℃/75%RH、白色蛍光灯（500lx）

トリンテリックス錠 10mg（Lot No.：Z672T01C）

測定項目		イニシャル	1 ヵ月	2 ヵ月	100 日
外観（色調・形状）	フィルム	微黄色	変化なし	変化なし	変化なし
	分割面	白色	変化なし	変化なし	変化なし
類縁物質（総量）（%）		＜0.05	＜0.05	＜0.05	＜0.05
溶出性（45 分）（%）		94	94	91	95
含量（%）		99.5	99.9	100.5	98.6

＜0.05%：定量限界（0.05%）未満

トリンテリックス錠 20mg（Lot No.：Z672U01C）

測定項目		イニシャル	1 ヵ月	2 ヵ月	100 日
外観（色調・形状）	フィルム	微黄赤色	変化なし	変化なし	変化なし
	分割面	白色	変化なし	変化なし	変化なし
類縁物質（総量）（%）		＜0.05	＜0.05	＜0.05	＜0.05
溶出性（45 分）（%）		95	93	91	96
含量（%）		99.9	100.0	99.9	100.0

＜0.05%：定量限界（0.05%）未満

（武田薬品・ファーマシューティカルサイエンス）

■無包装状態の安定性（製剤単独）

トリンテリックス錠 10mg 及び 20mg を 25℃/75%RH、遮光の条件下で保存した場合、いずれも 3 ヵ月後まで、外観、含量、溶出性などについて特に問題となる変化は認められなかった。
また、40℃/75%RH、遮光の条件下で保存した場合、いずれも 3 ヵ月後まで、外観、含量、溶出性などについて特に問題となる変化は認められなかった。

保存条件：25℃/75%RH、遮光

トリンテリックス錠 10mg（Lot No.：Z672T01C）

測定項目	イニシャル	1 ヵ月	2 ヵ月	3 ヵ月
外観（色調・形状）	微黄色の両面割線入り フィルムコーティング錠	変化なし	変化なし	変化なし
類縁物質（総量）（%）	＜0.05	＜0.05	＜0.05	＜0.05
溶出性（45 分）（%）	93	96	95	96
含量（%）	99.4	99.7	100.1	100.2
硬度（N）	119	70	70	69

＜0.05%：定量限界（0.05%）未満

トリンテリックス錠 20mg（Lot No.：Z672U01C）

測定項目	イニシャル	1 ヵ月	2 ヵ月	3 ヵ月
外観（色調・形状）	微黄赤色の両面割線入り フィルムコーティング錠	変化なし	変化なし	変化なし
類縁物質（総量）（%）	＜0.05	＜0.05	＜0.05	＜0.05
溶出性（45 分）（%）	92	93	93	95
含量（%）	100.0	99.2	100.2	100.0
硬度（N）	117	71	77	77

＜0.05%：定量限界（0.05%）未満

（武田薬品・ファーマシューティカルサイエンス）

保存条件：40℃/75%RH、遮光

トリンテリックス錠 10mg［Lot No.：H0001(10)］

測定項目	イニシャル	1 ヵ月	3 ヵ月	6 ヵ月
外観（色調・形状）	微黄色の両面割線入り フィルムコーティング錠	変化なし	変化なし	変化なし
類縁物質（総量）（%）	＜0.05	＜0.05	＜0.05	＜0.05
溶出性（45 分）（%）	94	92	92	92
含量（%）	99.1	97.6	97.7	96.7

＜0.05%：定量限界（0.05%）未満

トリンテリックス錠 20mg［Lot No.：H0001(10)］

測定項目	イニシャル	1 ヵ月	2 ヵ月	3 ヵ月
外観（色調・形状）	微黄赤色の両面割線入り フィルムコーティング錠	変化なし	変化なし	変化なし
類縁物質（総量）（%）	＜0.05	＜0.05	＜0.05	＜0.05
溶出性（45 分）（%）	94	93	92	92
含量（%）	100.5	99.3	99.3	98.8

＜0.05%：定量限界（0.05%）未満

（武田薬品・ファーマシューティカルサイエンス）

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当しない

9. 溶出性

パドル法

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

錠 10mg：PTP100 錠（10 錠×10）

錠 20mg：PTP100 錠（10 錠×10）

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTP シート、紙箱

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当しない

Ⅴ. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

4. 効能又は効果 うつ病・うつ状態

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意 5.1 抗うつ剤の投与により、24 歳以下の患者で、自殺念慮、自殺企図のリスクが増加するとの報告があるため、本剤の投与にあたっては、リスクとベネフィットを考慮すること。［8.1-8.4、9.1.2、9.1.3、15.1.1 参照］ 5.2 本剤を 18 歳未満の大うつ病性障害患者に投与する際には適応を慎重に検討すること。［9.7.2、9.7.3 参照］

＜解説＞

5.1 2007 年に米国食品医薬品局（FDA）により実施された、三環系抗うつ剤、四環系抗うつ剤、選択的セロトニン再取り込み阻害剤（以下、SSRI）、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤（以下、SNRI）等の各種抗うつ剤のプラセボ対照二重盲検比較試験のメタ解析の結果、24 歳以下のうつ病患者で自殺傾向（自殺念慮及び自殺行為）のリスク増加が報告されている。

当該メタ解析には本剤を用いた臨床試験は含まれていないため、本剤投与と 24 歳以下の患者における自殺傾向のリスク増加との関連は明らかではないが、うつ病患者では一般人口と比較して自殺リスクが高く、治療に際しては常に自殺リスクを評価しながら治療方針を立案することが重要であることを踏まえて、抗うつ剤の一般的な注意事項として設定した。（「**Ⅴ.2.効能又は効果に関連する注意** 5.2」、「**Ⅷ.6.(7)小児等**」及び「**Ⅷ.12.(1)臨床使用に基づく情報**」の項参照）

〈コラム 1：FDA の実施した抗うつ薬投与と自殺リスクに関するメタ解析について〉 FDA は、抗うつ剤の投与による自殺傾向のリスクは年齢と関連することを発表している。 FDA は 2005 年 9 月から 2006 年 9 月にかけて無作為化二重盲検プラセボ対照の抗うつ剤臨床試験データを収集し、自殺念慮や自殺行為などの自殺傾向のリスクについてメタ解析を行った。下記解析の対象となった臨床試験は 295 件であり、対象は大うつ病性障害等の精神障害を持つ成人患者 77,207 例であった。 「自殺行為又は自殺念慮」及び「自殺行為」における、プラセボ投与群に対する抗うつ剤投与群のオッズ比は、24 歳以下の患者ではそれぞれ 1.62（95%信頼区間：0.97-2.71）、2.30（95%信頼区間：1.04-5.09）、25～64 歳の患者ではそれぞれ 0.79（95%信頼区間：0.64-0.98）、1.03（95%信頼区間：0.68-1.58）、65 歳以上の患者では 0.37（95%信頼区間：0.18-0.76）、0.06（95%信頼区間：0.01-0.58）であった。これらの結果から、抗うつ剤の投与による自殺傾向のリスクは、24 歳以下の患者では高くなり、25～64 歳の患者ではリスク上昇は認められず、65 歳以上の患者ではリスクが減少することが示唆された。

5.2 海外で実施された18歳以下の大うつ病性障害（DSM注）-IVにおける分類）患者を対象とした、SSRI、SNRI及びノルアドレナリン・セロトニン作動性抗うつ剤（NaSSA）のプラセボ対照の臨床試験において有効性が確認できなかったとの報告がある。また、成人に対して有効性を示す抗うつ剤でも、児童思春期の患者に対しては必ずしも有効ではないこと及び24歳以下の患者で自殺傾向のリスク増加と関連することが報告されている。児童思春期の患者に対する抗うつ剤による治療は、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ行うことが望ましいと考えられることから抗うつ剤の一般的な注意事項として設定した。

本剤については、海外で実施した12歳から17歳の小児大うつ病患者を対象にした本剤のプラセボ対照二重盲検試験（12710A試験）において、有効性に関しては、本剤10mg群、20mg群及び本剤群（平均）のいずれにおいてもプラセボに対して統計学的有意差が示されなかった。また国内では20歳未満の患者を対象とした臨床試験は実施しておらず、小児への有効性及び安全性は確立していない。（「**Ⅴ.2.効能又は効果に関連する注意** 5.1　解説　コラム1」、「**Ⅴ.5.(5)患者・病態別試験** 2)海外第Ⅲ相試験」及び「**Ⅷ.6.(7)小児等**」の項参照）

注）DSM：American Psychiatric Association（米国精神医学会）のDiagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders.（精神疾患の診断・統計マニュアル）

注意：本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはボルチオキセチンとして10mgを1日1回経口投与する。なお、患者の状態により1日20mgを超えない範囲で適宜増減するが、増量は1週間以上の間隔をあけて行うこと。」である。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

6. 用法及び用量

通常、成人にはボルチオキセチンとして10mgを1日1回経口投与する。なお、患者の状態により1日20mgを超えない範囲で適宜増減するが、増量は1週間以上の間隔をあけて行うこと。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

（用法）

日本人の健康成人を対象とした国内第Ⅰ相臨床薬理試験（CPH-001、CPH-002及びCPH-004試験）において、本剤を5、10又は20mg/日の用量で反復経口投与したときの$T_{1/2}$は、約60～70時間と長時間であり、1日1回投与の可能性が示唆された。

日本人の大うつ病性障害患者を対象とした国際共同第Ⅱ/Ⅲ相二重盲検比較試験（CCT-002試験）、国内第Ⅲ相二重盲検比較試験（CCT-003及びCCT-004試験）並びに長期投与試験（OCT-001試験）において、全ての試験で、1日1回経口投与したときの有効性及び安全性を検討した。CCT-004試験では本剤の10及び20mgの用量を1日1回8週間投与で実施し、有効性評価項目についてプラセボとの間に有意な差が認められ、安全性に問題はみられず、忍容性は良好であった。

また、CCT-003試験後に投与を継続して、長期投与時の安全性及び有効性を確認する目的により実施したOCT-001試験では、日本人の大うつ病性障害患者に本剤5、10又は20mgを1日1回52週間投与したときのMADRS合計スコアに基づく、抑うつ症状への効果は投与期間を通して経時的な改善がみられた。以上の結果から、本剤の投与回数として1日1回は妥当であると考えた。

日本人の健康成人男性を対象とした国内第Ⅰ相臨床薬理試験2試験（CPH-001及びCPH-004試験）において本剤の薬物動態に及ぼす食事の影響について検討した。また、大うつ病性障害患者を対象としたCCT-004試験では、食前又は食後のいずれの服薬も可能とした。これらの試験の結果から、食事は本剤の薬物動態に影響を及ぼさないと考えられたため、本剤の用法及び用量において食事に関する投与条件の規定は不要と考えた。

注意：本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはボルチオキセチンとして10mgを1日1回経口投与する。なお、患者の状態により1日20mgを超えない範囲で適宜増減するが、増量は1週間以上の間隔をあけて行うこと。」である。

（用量）
海外第 I 相 5-HTT 占有率検討試験（12260A 試験）及び海外第I相 5-HTT、$5\text{-}HT_{1A}$受容体占有率検討試験（10985 試験）の結果、縫線核の 5-HTT 占有率（平均値）は、本剤 5、10 及び 20mg の投与で約 50%、約 65%及び約 80%以上であった。
CCT-004 試験では、投与 8 週時点における MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量のプラセボ群との最小二乗平均値の差は、本剤 10mg 群では-2.66 及び 20mg 群では-3.07 であり、いずれの群でも統計学的に有意な差が認められた。MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量は、本剤 10mg 群と比べ、20mg 群で大きかった。有害事象の発現頻度は、プラセボ群では 46.6%、本剤 10mg 群では 50.3%及び 20mg 群では 54.6%であった。本剤 10mg 群及び 20mg 群ともに安全性に問題はみられず、忍容性は良好であった。
海外試験では、本剤 10 及び 20mg 群で有害事象の発現頻度に大きな違いはみられなかったが、悪心等の消化器系の有害事象の発現頻度は、投与量の増加に伴い高くなったことや、投与初期の安全性の確認のため、CCT-002 及び CCT-004 試験の本剤 20mg 群でも、他の海外試験と同様に 10mg/日より投与を開始した。
以上より、開始用量及び通常用量は 10mg とし、10mg の投与で効果不十分の場合には最高用量 20mg を超えない範囲で適宜増量することとした。また、20mg の投与時に有害事象の発現等で減量する可能性を考慮し、適宜減量することとした。

注意：本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはボルチオキセチンとして 10mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態により 1 日 20mg を超えない範囲で適宜増減するが、増量は 1 週間以上の間隔をあけて行うこと。」である。

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意
7.1 本剤の投与量は必要最小限となるよう、患者ごとに慎重に観察しながら調節すること。
7.2 CYP2D6 の阻害作用を有する薬剤を投与中の患者又は遺伝的に CYP2D6 の活性が欠損していることが判明している患者（Poor Metabolizer）では、本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるため、10mg を上限とすることが望ましい。投与に際しては、患者の状態を注意深く観察し、慎重に投与すること。［9.1.1、10.2、16.4、16.7.1 参照］

＜解説＞
7.1 抗うつ剤の投与に際しては、必要最小限となるよう、特に投与初期及び投与量変更時は患者の状態及び病態の変化を注意深く観察しながら投与する必要があるとされていることから抗うつ剤の一般的な注意事項として設定した。
7.2 以下の理由により、CYP2D6 阻害作用を有する薬剤を投与中の患者又は遺伝的に CYP2D6 の活性が欠損していることが判明している患者（Poor Metabolizer、以下 PM）に対しては、患者の状態及び病態の変化を注意深く観察しながら投与する必要があるとともに、本剤の用量は 10mg を上限とすることが望ましいと考えられるため設定した。
- 海外第 I 相薬物相互作用試験（117 試験）[1]では、本剤の AUC 及び Cmax は、単独投与時と比較して、強力な CYP2D6 阻害剤である Bupropion*併用投与時でそれぞれ約 2.3 倍及び約 2.1 倍に増加した。有害事象の発現頻度は、単独投与時（63.3%）と比較して、Bupropion 併用投与時（89.3%）で高率であった。
- 健康被験者を対象とした母集団薬物動態解析の結果、本剤の血中濃度は、CYP2D6 の遺伝子型及び代謝活性が Extensive Metabolizer の患者と比較して、PM で約 2 倍になることが想定された。（「Ⅶ. 3. (2) **パラメータ変動要因**」及び「Ⅷ. 7. (2) **併用注意とその理由**」の項参照）

＊Bupropion：国内未承認

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

■評価資料

地域	相 試験の内容 試験番号	対象 （例数）	試験デザイン	用法及び用量
国内	第Ⅰ相 食事の影響試験 CPH-004	健康成人男性 （20）	非盲検、クロスオーバー	ボルチオキセチン10mgを絶食下及び食後に1日1回（2日）投与
	第Ⅰ相 生物学的同等性試験 Vortioxetine-1001	健康成人 （28）	非盲検、クロスオーバー	第1期及び第2期のDay 1にボルチオキセチン20mg 1錠又はボルチオキセチン10mg 2錠を絶食下1日1回（2日）投与
	第Ⅰ相 反復投与試験 CPH-002	健康成人 （61）	無作為化、単盲検、強制的漸増	コホートF-1： プラセボ、ボルチオキセチン10又は20mgを1日1回14日間投与 コホートM-1、F-2： プラセボ、ボルチオキセチン20又は30mgを1日1回14日間投与
	第Ⅰ相 単回・反復投与試験 CPH-001	健康成人男性 （45）	二重盲検、用量漸増	Part A： プラセボ、ボルチオキセチン2.5、5、10、20又は40mgを単回投与
		健康成人 （45）	二重盲検	Part B： プラセボ、ボルチオキセチン 5、10 又は20mgを1日1回12日間投与
	第Ⅰ相 高齢男女対象単回投与試験 CPH-003	健康高齢者 （20）	無作為化、二重盲検	プラセボ又はボルチオキセチン 10mg を単回投与
国際共同	第Ⅱ/Ⅲ相 用量設定試験 CCT-002	大うつ病性障害患者 （全体：600 日本人：129）	無作為化、二重盲検、並行群間比較、固定用量	二重盲検投与期間： プラセボ、ボルチオキセチン 5、10 又は20mgを1日1回8週間投与（20mg群の第1週目は10mg） 投与中止期間（単盲検）： プラセボを1日1回2週間投与
国内	第Ⅲ相 二重盲検比較試験 CCT-003	大うつ病性障害患者 （366）	無作為化、二重盲検、並行群間比較、固定用量	二重盲検投与期間： プラセボ、ボルチオキセチン5又は10mgを1日1回8週間投与 後観察期間（単盲検）： プラセボを1日1回2週間投与
	第Ⅲ相 二重盲検比較試験 CCT-004	大うつ病性障害患者 （493）	無作為化、二重盲検、並行群間比較	プラセボリードイン期間（単盲検）： プラセボを1日1回1週間投与 二重盲検投与期間： プラセボ、ボルチオキセチン10又は20mgを1日1回8週間投与（20mg群の第1週目は10mg）
	第Ⅲ相 長期継続投与試験 OCT-001※	大うつ病性障害患者 （120）	非盲検、可変用量	第1～2週目はボルチオキセチン10mgを、第3～52週目はボルチオキセチン5、10又は20mgを1日1回投与

例数は組み入れ例数又は無作為化例数　※CCT-003試験の継続試験として実施

注意：本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはボルチオキセチンとして 10mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態により 1 日 20mg を超えない範囲で適宜増減するが、増量は 1 週間以上の間隔をあけて行うこと。」である。

■参考資料

地域	相 試験の内容 試験番号	対象 （例数）	試験デザイン	用法及び用量
海外	第 I 相 絶対的バイオアベイラビリティ試験 10982	健康成人女性 （3）	一部無作為化、非盲検、クロスオーバー	予備試験：ボルチオキセチン 10mg を静脈内投与
		健康成人 （23）		第 1 期：^{99m}Tc-DTPA 標識水を経口投与し、6 時間後に ^{111}In-DTPA 標識水を単回経口投与 第 2 期：ボルチオキセチン 20mg（速放錠）、^{99m}Tc-DTPA 標識水を経口投与後、6 時間後に ^{111}In-DTPA 標識水を単回経口投与 第 3 期：ボルチオキセチン 10mg を静脈内投与 第 4、5 期：ボルチオキセチン 20mg 溶液（Enterion™ カプセル）、^{99m}Tc-DTPA 標識水を単回経口投与
	第 I 相 単回投与試験 10272	健康成人男性 （45）	無作為化、二重盲検、用量漸増	Panel 1～5：プラセボ、ボルチオキセチン 10、20、30、50 又は 75mg を単回投与
		健康成人男性 （9）		Panel 6：プラセボ又はボルチオキセチン 50mg を朝食絶食下、朝食後、朝食絶食下の順番で、計 3 回単回投与
	第 I 相 反復投与試験 10467	健康成人男性 （27）	無作為化、二重盲検、用量漸増	コホート 1～3：プラセボ、ボルチオキセチン 20、40 又は 60mg を 1 日 1 回 12 日間投与
		健康成人女性 （9）		コホート 4：プラセボ又はボルチオキセチン 60mg を投与（Day 1）、プラセボ又はボルチオキセチン 40mg を 1 日 1 回投与（Day 5～16）
		健康高齢者 （12）		コホート 5：プラセボ又はボルチオキセチン 20mg を 1 日 1 回投与（Day 1、5～16）
		健康成人女性 （12）		コホート 6：プラセボ、ボルチオキセチン 10mg（Day 1～3）、20mg（Day 4～6）又は 40mg（Day 7～10）を 1 日 1 回投与
		健康成人女性 （24）		コホート 7～8：プラセボ、ボルチオキセチン 2.5 又は 5mg を 1 日 1 回 25 日間投与
	第 I 相 マスバランス試験 10477	健康成人男性 （6）	非盲検	[^{14}C]-ボルチオキセチン 50mg を単回投与
	第 I 相 単回、反復投与試験 111	健康成人又は健康高齢者 （63）	無作為化、単盲検、並行群間比較	単回投与期：プラセボ又はボルチオキセチン 10mg を単回投与
				反復投与期：プラセボ又はボルチオキセチン 10mg を 1 日 1 回 14 日間投与
	第 I 相 肝機能障害者対象 PK 試験 114	肝機能障害者又は健康成人 （33）	非盲検、並行群間比較	ボルチオキセチン 10mg、オメプラゾール 20mg を単回投与
	第 I 相 高度肝機能障害者対象 PK 試験 401	肝機能障害者又は健康成人 （12）	非盲検、並行群間比較	ボルチオキセチン 5mg を単回投与
	第 I 相 腎機能障害者対象 PK 試験 112	腎機能障害者又は健康成人 （66）	非盲検、並行群間比較	ボルチオキセチン 10mg を単回投与
	第 I 相 Bupropion との薬物相互作用試験 117	健康成人 （60）	非盲検	コホート 1：ボルチオキセチン 10mg（Day 1～28）を 1 日 1 回投与、Bupropion 75mg（Day 15～17）、150mg（Day 18～28）を 1 日 2 回投与 コホート 2：ボルチオキセチン 10mg（Day 15～28）を 1 日 1 回投与、Bupropion 75mg（Day 1～3）、150mg（Day 4～28）を 1 日 2 回投与 注：Bupropion は国内未承認
	第 I 相 リファンピシンとの薬物相互作用試験 115	健康成人 （14）	非盲検	ボルチオキセチン 20mg（Day 1、25）、リファンピシン 600mg（Day 15～25）を 1 日 1 回投与

注意：本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはボルチオキセチンとして 10mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態により 1 日 20mg を超えない範囲で適宜増減するが、増量は 1 週間以上の間隔をあけて行うこと。」である。

■参考資料（つづき）

地域	相 試験の内容 試験番号	対象 （例数）	試験デザイン	用法及び用量
海外	第Ｉ相 フルコナゾール、ケトコナゾールとの薬物相互作用試験 103	健康成人 （36）	無作為化、非盲検	ボルチオキセチン 10mg（Day 1、21）、フルコナゾール 200mg 又はケトコナゾール 400mg（Day 15～21）を 1 日 1 回投与
	第Ｉ相 オメプラゾールとの薬物相互作用試験 11826A	健康成人 （18）	非盲検	ボルチオキセチン 10mg（Day 2～16）を 1 日 1 回投与、オメプラゾール 40mg（Day 1、16）を単回投与
	第Ｉ相 カクテル基質試験 101	健康成人 （24）	非盲検	ボルチオキセチン 10mg（Day 5～19）を 1 日 1 回投与、カクテル基質（カフェイン 200mg、トルブタミド 500mg、デキストロメトルファン 30mg、ミダゾラム 4mg）（Day 1、19）を単回投与
	第Ｉ相 経口避妊薬との薬物相互作用試験 102	健康成人女性 （28）	無作為化、単盲検、クロスオーバー	第 1 期：プラセボ又はボルチオキセチン 10mg（Day 1～21）、経口避妊薬（Day 1～21、Day 29～49）を 1 日 1 回投与 第 2 期：プラセボ又はボルチオキセチン 10mg（Day 1～21）、経口避妊薬（Day 1～21）を 1 日 1 回投与
	第Ｉ相 ワルファリンとの薬物相互作用試験 109	健康成人 （54）	無作為化、単盲検	プラセボ、ボルチオキセチン 10mg（Day 1～14）又はワルファリン（Day -9～14）を 1 日 1 回投与
	第Ｉ相 ジアゼパムとの薬物相互作用試験 113	健康成人 （54）	無作為化、二重盲検、クロスオーバー	プラセボ又はボルチオキセチン 10mg（各期の Day 1～21）、プラセボ又はジアゼパム 10mg（各期の Day 1～21）を 1 日 1 回投与
	第Ｉ相 エタノールとの薬物相互作用試験 110	健康成人 （77）	無作為化、二重盲検、並行群間比較、クロスオーバー	プラセボ、ボルチオキセチン 20 又は 40mg を投与後、プラセボ又はエタノール 0.6g/kg を投与（各期の Day 1）
	第Ｉ相 アスピリンとの薬物相互作用試験 116	健康成人 （28）	無作為化、単盲検、クロスオーバー	プラセボ又はボルチオキセチン 10mg（各期 Day 1～20）、アスピリン 150mg（各期 Day 15～20）を 1 日 1 回投与
	第Ｉ相 炭酸リチウムとの薬物相互作用試験 118	健康成人男性 （18）	単盲検	プラセボ（Day 1～14）、ボルチオキセチン 10mg（Day 15～28）を 1 日 1 回投与、炭酸リチウム 450mg（Day 1～28）を 1 日 2 回投与
	第Ｉ相 QT/QTc 評価試験 104	健康成人男性 （340）	無作為化、二重盲検、並行群間比較	プラセボ、ボルチオキセチン 10 又は 40mg 群：プラセボ、ボルチオキセチン 10 又は 40mg を 1 日 1 回投与 モキシフロキサシン群：プラセボ（Day -1～14）を 1 日 1 回投与、モキシフロキサシン（Day 14）を投与
	第Ｉ相 自動車運転能力評価試験 12689A	健康成人 （24）	無作為化、二重盲検、クロスオーバー	プラセボ、ボルチオキセチン 10mg、ミルタザピン 30mg、を 1 日 1 回投与（各期 Day 1～15）
	第Ｉ相 5-HTT、5-HT$_{1A}$受容体占有率検討試験 10985	健康成人男性 （17）	非盲検	ボルチオキセチン 2.5、10、30 又は 60mg を 1 日 1 回 9 日間投与
	第Ｉ相 5-HTT 占有率検討試験 12260A	健康成人男性 （全体：38 日本人：19）	無作為化、非盲検	ボルチオキセチン 2.5、5 又は 20mg を 1 日 1 回 14 日間投与
	第Ｉ相 CSF 中の神経伝達物質濃度に対する影響検討試験 124	健康成人男性 （17）	無作為化、単盲検	プラセボ又はボルチオキセチン 20mg を 1 日 1 回 15 日間投与

注意：本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはボルチオキセチンとして 10mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態により 1 日 20mg を超えない範囲で適宜増減するが、増量は 1 週間以上の間隔をあけて行うこと。」である。

■参考資料（つづき）

地域	相 試験の内容 試験番号	対象 （例数）	試験デザイン	用法及び用量
海外	第Ⅱ相 二重盲検比較試験 11492A	大うつ病性障害患者 （429）	無作為化、二重盲検、並行群間比較、固定用量	二重盲検投与期間：プラセボ、ボルチオキセチン5、10mg（固定用量）又はベンラファキシン 225mg（Day 1～4 は 75mg、Day 5～7 は 150mg、Day 8 以降 225mg）を 6 週間投与 二重盲検漸減投与期間：プラセボ群、ボルチオキセチン 5mg 群はプラセボを 2 週間投与 ボルチオキセチン 10mg 群は第 1 週目にボルチオキセチン 5mg、第 2 週目にプラセボを投与 ベンラファキシン群は第 1 週目にベンラファキシン 150mg、第 2 週目にベンラファキシン 75mg を投与
	第Ⅲ相 二重盲検比較試験 11984A	大うつ病性障害患者 （776）	無作為化、二重盲検、並行群間比較、固定用量	二重盲検投与期間：プラセボ、ボルチオキセチン2.5、5、10mg 又はデュロキセチン 60mg を 1 日 1 回、8 週間投与 二重盲検漸減投与期間：プラセボ又はデュロキセチン 30mg を 1 週間投与
	第Ⅲ相 二重盲検比較試験 305	大うつ病性障害患者 （560）	無作為化、二重盲検、並行群間比較、固定用量	プラセボ、ボルチオキセチン 1、5 又は 10mg を 1 日 1 回、8 週間投与
	第Ⅲ相 二重盲検比較試験 13267A	大うつ病性障害患者 （608）	無作為化、二重盲検、並行群間比較、固定用量	二重盲検投与期間：プラセボ、ボルチオキセチン15、20mg 又はデュロキセチン 60mg を 1 日 1 回、8 週間投与（ボルチオキセチン 15、20mg 群の第 1 週目は 10mg を投与、デュロキセチン群の第 1 週目は 30mg を投与） 二重盲検漸減投与期間：プラセボ群、ボルチオキセチン 15、20mg 群では、プラセボを 2 週間投与。デュロキセチン群では第 1 週目に 30mg に漸減し、第 2 週目にプラセボを投与
	第Ⅲ相 二重盲検比較試験 315	大うつ病性障害患者 （614）	無作為化、二重盲検、並行群間比較、固定用量	二重盲検投与期間：プラセボ、ボルチオキセチン15、20mg 又はデュロキセチン 60mg を 1 日 1 回、8 週間投与（ボルチオキセチン 15、20mg 群の第 1 週目は 10mg を投与、デュロキセチン群の第 1 週目は 30mg を投与） 二重盲検漸減投与期間：プラセボ群、ボルチオキセチン 15、20mg 群では、プラセボを 2 週間投与。デュロキセチン群では第 1 週目に 30mg に漸減し、第 2 週目にプラセボを投与
	第Ⅲ相 二重盲検比較試験 316	大うつ病性障害患者 （462）	無作為化、二重盲検、並行群間比較、固定用量	二重盲検投与期間：プラセボ、ボルチオキセチン 10 又は 20mg を 1 日 1 回、8 週間投与（ボルチオキセチン 20mg 群の第 1 週目は 10mg を投与） 単盲検漸減投与期間：プラセボを 2 週間投与
	第Ⅲ相 二重盲検比較試験 303	大うつ病性障害患者 （600）	無作為化、二重盲検、並行群間比較、固定用量	プラセボ又はボルチオキセチン 5mg を 1 日 1 回 6 週間投与
	第Ⅲ相 二重盲検比較試験 304	大うつ病性障害患者 （611）	無作為化、二重盲検、並行群間比較、固定用量	二重盲検投与期間：プラセボ、ボルチオキセチン2.5、5mg 又はデュロキセチン 60mg を 1 日 1 回、8 週間投与 二重盲検漸減投与期間：プラセボ又はデュロキセチン 30mg を 1 日 1 回、1 週間投与
	第Ⅲ相 二重盲検比較試験 317	大うつ病性障害患者 （469）	無作為化、二重盲検、並行群間比較、固定用量	プラセボ、ボルチオキセチン 10 又は 15mg を 1 日 1 回 8 週間投与（ボルチオキセチン 15mg 群の第 1 週目は 10mg を投与）
	第Ⅲ相 高齢者対象二重盲検比較試験 12541A	大うつ病性障害患者 （453）	無作為化、二重盲検、並行群間比較、固定用量	二重盲検投与期間：プラセボ、ボルチオキセチン5mg 又はデュロキセチン 60mg を 1 日 1 回、8 週間投与 二重盲検漸減投与期間：プラセボ又はデュロキセチン 30mg を 1 週間投与

注意：本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはボルチオキセチンとして 10mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態により 1 日 20mg を超えない範囲で適宜増減するが、増量は 1 週間以上の間隔をあけて行うこと。」である。

■参考資料（つづき）

地域	相 試験の内容 試験番号	対象 （例数）	試験デザイン	用法及び用量
海外	第Ⅲ相 再燃予防試験 11985A	大うつ病性障害患者 （639）	無作為化、二重盲検	非盲検期間：ボルチオキセチン 5mg（Week 1～2）、ボルチオキセチン 5 又は 10mg（可変用量、Week 3～8）、ボルチオキセチン 5 又は 10mg（固定用量、Week 9～12）を 1 日 1 回投与
		大うつ病性障害患者 （400）		二重盲検投与期間：プラセボ、ボルチオキセチン 5 又は 10mg（非盲検期間の最終投与量と同一用量）を 1 日 1 回 24～64 週間投与
	第Ⅲ相 ベンラファキシンに対する非劣性試験 13926A	大うつ病性障害患者 （443）	無作為化、二重盲検、並行群間比較、固定用量	二重盲検投与期間：ボルチオキセチン 10mg 又はベンラファキシン 150mg を 1 日 1 回、8 週間投与（ベンラファキシン群の最初の 4 日間は 75mg を投与） 二重盲検漸減投与期間：プラセボ又はベンラファキシン 75mg を 1 週間投与
	第Ⅲ相 性機能障害に対する影響検討試験 318	大うつ病性障害患者 （447）	無作為化、二重盲検、並行群間比較、可変用量	二重盲検投与期間：ボルチオキセチン 10～20mg 又はエスシタロプラム 10～20mg を 8 週間投与 二重盲検漸減投与期間：プラセボ又はエスシタロプラム 10mg を 1 週間投与
	第Ⅱ相 長期継続投与試験 11492C	大うつ病性障害患者 （74）	非盲検、可変用量	第 1 週目はボルチオキセチン 10mg を、第 2～52 週目はボルチオキセチン 5 又は 10mg を 1 日 1 回投与
	第Ⅲ相 長期継続投与試験 11984B	大うつ病性障害患者 （535）	非盲検、固定・可変用量	第 1 週目はボルチオキセチン 5mg を、第 2～52 週目はボルチオキセチン 2.5、5 又は 10mg を 1 日 1 回投与
	第Ⅲ相 長期継続投与試験 301	大うつ病性障害患者 （836）	非盲検、可変用量	第 1 週目はボルチオキセチン 5mg を、第 2～52 週目はボルチオキセチン 2.5、5 又は 10mg を 1 日 1 回投与
	第Ⅲ相 長期継続投与試験 13267B	大うつ病性障害患者 （71）	非盲検、可変用量	第 1 週目はボルチオキセチン 10mg を、第 2～52 週目はボルチオキセチン 15 又は 20mg を 1 日 1 回投与
	第Ⅲ相 長期継続投与試験 314	大うつ病性障害患者 （1075）	非盲検、可変用量	第 1 週目にボルチオキセチン 10mg を、第 2～52 週目はボルチオキセチン 15 又は 20mg を 1 日 1 回投与

例数は組み入れ例数又は無作為化例数

注意：本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはボルチオキセチンとして 10mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態により 1 日 20mg を超えない範囲で適宜増減するが、増量は 1 週間以上の間隔をあけて行うこと。」である。

(2) 臨床薬理試験

1) 忍容性試験

① 国内第 I 相単回、反復投与試験（CPH-001 試験）[2)]

健康成人男性（54 例：安全性解析対象集団）を対象として、ボルチオキセチンを単回投与したとき及び健康成人男女（男性：27 例、女性：18 例）を対象としてボルチオキセチンを反復投与したときの安全性、忍容性及び薬物動態を検討した。

本試験は、単回投与（Part A）及び反復投与（Part B）からなる第 I 相、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験である。Part A は男性を対象とし、ボルチオキセチン 2.5mg を開始用量として、40mg まで漸増した。Part B は男性及び女性を対象とし、ボルチオキセチンを 5、10 及び 20mg の用量で 12 日間反復投与した。

Part A において、副作用発現頻度は、プラセボ群（絶食下投与）では 26.7%（4/15 例）、ボルチオキセチン 20mg 群では 0%、40mg 群では 50.0%（3/6 例）であった。副作用の程度は、すべて軽度又は中等度であった。重篤な副作用はすべての投与群でみられなかった。

Part B の男性において、副作用の発現頻度は、プラセボ群では 11.1%（1/9 例）、ボルチオキセチン 5 及び 20mg 群では 33.3%（2/6 例）並びに 10mg 群では 0%であった。

Part B の女性において、副作用の発現頻度は、プラセボ群では 0%、ボルチオキセチン 5mg 群では 16.7%（1/6 例）及び 10mg 群では 33.3%（2/6 例）であった。副作用の程度は、すべて軽度又は中等度であった。重篤な副作用及び中止に至った副作用は、すべての投与群でみられなかった。

以上の結果、健康成人男性にボルチオキセチン 2.5～20mg を絶食下又は食後に単回投与したとき、忍容性は良好であった。ボルチオキセチン 40mg を絶食下で単回投与したときも忍容性は良好であったが、下痢及び嘔吐の胃腸障害がみられた。また、健康成人男性にボルチオキセチン 5～20mg、健康成人女性にボルチオキセチンを 5 及び 10mg を食後に反復投与したとき、忍容性は良好であった。

注意：本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはボルチオキセチンとして 10mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態により 1 日 20mg を超えない範囲で適宜増減するが、増量は 1 週間以上の間隔をあけて行うこと。」である。

② 国内第 I 相反復投与試験（CPH-002 試験）

健康成人男性及び女性（計 54 例：安全性解析対象集団）を対象として、ボルチオキセチンの速放錠又は腸溶錠を反復投与したときの安全性及び忍容性を検討した。

本試験は 3 つのコホート（F-1、M-1、F-2）からなり、F-1 及び F-2 は女性、M-1 は男性を対象とした。各コホートとも 18 例をボルチオキセチンの速放錠群、プラセボの速放錠群、ボルチオキセチンの腸溶錠群及びプラセボの腸溶錠群に 7：2：7：2 の比で無作為に割り付けた。コホート F-1 では、ボルチオキセチン 10mg を 7 日間反復投与した後、投与 8 日目に 20mg に増量し、さらに 7 日間反復投与した。コホート M-1 及び F-2 では、ボルチオキセチン 20mg を 7 日間反復投与した後、投与 8 日目に 30mg に増量し、さらに 7 日間反復投与した。

副作用は、女性において、プラセボ群では 62.5%（5/8 例）、速放錠 10/20mg 群では 57.1%（4/7 例）、速放錠 20/30mg 群及び腸溶錠 10/20mg 群ではともに 85.7%（6/7 例）並びに腸溶錠 20/30mg 群では 100%（7/7 例）であった。男性において、プラセボ群では 50.0%（2/4 例）、速放錠 20/30mg 群では 14.3%（1/7 例）及び腸溶錠 20/30mg 群では 57.1%（4/7 例）であった。プラセボ群を除くいずれかの群で 2 例以上に発現した副作用は、食欲減退、頭痛、下痢、便秘、悪心、そう痒症、ALT（GPT）増加であった。死亡、その他の重篤な有害事象及び中止に至った有害事象はみられなかった。

以上の結果、健康成人男性及び女性にボルチオキセチンを速放錠又は腸溶錠を用いて 30mg までの用量で反復投与したときの忍容性は良好であった。

（承認時資料：2019 年 9 月）

注意：本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはボルチオキセチンとして 10mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態により 1 日 20mg を超えない範囲で適宜増減するが、増量は 1 週間以上の間隔をあけて行うこと。」である。

2) QT/QTc 評価試験

海外第 I 相 QT/QTc 評価試験（104 試験）［外国人データ］

健康成人男性（340 例）を対象として、ボルチオキセチンを反復投与したときの心室再分極に及ぼす影響についてプラセボを対照として検討した。

本試験は、第 I 相、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、モキシフロキサシン陽性対照、4 群並行群間比較試験である。すべての被験者へ Day -1 にプラセボを投与し、ベースラインの心電図を測定した。その後、被験者をボルチオキセチン 10、40mg 群、プラセボ群又はモキシフロキサシン群のいずれかに 1：1：1：1 の比で無作為に割り付けた。投与期間は Day 1～14 の 14 日間とし（モキシフロキサシン群ではプラセボを 13 日間反復投与した後、モキシフロキサシンを Day 14 に単回投与）、Day 14 に QT/QTc 解析のため、心電図を測定した。

その結果、健康成人男性にボルチオキセチン 10 又は 40mg を反復投与したとき、心室再分極に臨床的に意味のある影響はみられなかった。

（承認時資料：2019 年 9 月）

注意：本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはボルチオキセチンとして 10mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態により 1 日 20mg を超えない範囲で適宜増減するが、増量は 1 週間以上の間隔をあけて行うこと。」である。

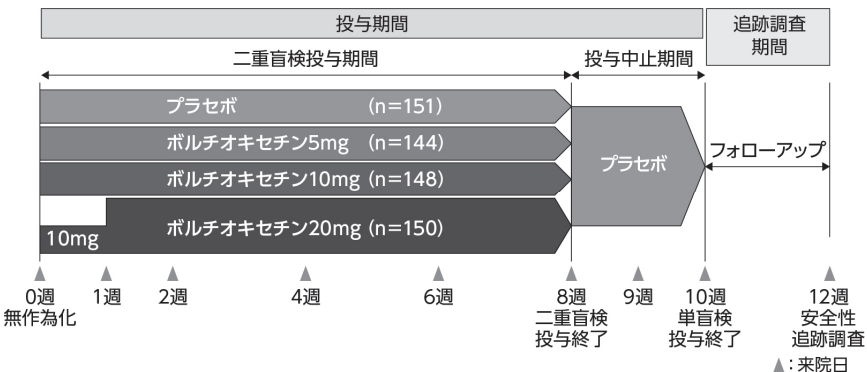
3) 薬力学的試験

自動車運転能力に及ぼす影響（12689A 試験）［外国人データ］

健康成人 24 例（男性：11 例、女性：13 例）にボルチオキセチン（10mg/日）及びミルタザピン（30mg/日）を単回及び反復投与し、自動車運転能力に及ぼす影響を自動車運転時の水平位置のずれのばらつき（SDLP）及び走行速度のばらつき（SDOS）を指標に評価した。

ボルチオキセチン投与時とプラセボ投与時の SDLP の最小二乗平均値の差（ボルチオキセチン－プラセボ）は、Day 2 及び 16 で、それぞれ、-1.03 及び-0.23cm であり、ミルタザピン投与時とプラセボ投与時の SDLP の最小二乗平均値の差（ミルタザピン－プラセボ）は、Day 2 及び 16 で、それぞれ、1.52 及び 0.07cm であった。

ボルチオキセチン投与時とプラセボ投与時の SDLP 差の 95%信頼区間の上限は、Day 2 及び 16 のいずれにおいても非劣性限界として設定した 2.0cm より小さく、ボルチオキセチンのプラセボに対する非劣性が認められた。

また、ボルチオキセチン投与時とプラセボ投与時の SDOS の最小二乗平均値の差（ボルチオキセチン－プラセボ）は、Day 2 及び 16 で、それぞれ、-0.04 及び-0.05km/h であり、ミルタザピン投与時とプラセボ投与時の SDOS の最小二乗平均値の差（ミルタザピン－プラセボ）は、Day 2 及び 16 で、それぞれ、0.11 及び-0.10km/h であった。

ボルチオキセチン投与時とプラセボ投与時の SDOS の比較では統計学的に有意な差はみられなかった。

（承認時資料：2019 年 9 月）

注意：対照薬の承認された用法及び用量は「通常、成人にはミルタザピンとして 1 日 15mg を初期用量とし、15～30mg を 1 日 1 回就寝前に経口投与する。なお、年齢、症状に応じ 1 日 45mg を超えない範囲で適宜増減するが、増量は 1 週間以上の間隔をあけて 1 日用量として 15mg ずつ行うこと。」である。

(3)　用量反応探索試験

用量設定試験（CCT-002 試験）（日本人を含む国際共同試験）

目的	大うつ病性障害患者を対象として、3 用量のボルチオキセチン（5、10 及び 20mg）を 8 週間投与したときの有効性を、プラセボを対照とし、MADRS を指標として評価する。
評価例数	593 例 （プラセボ群：151 例、ボルチオキセチン 5mg 群：144 例、ボルチオキセチン 10mg 群：148 例、ボルチオキセチン 20mg 群：150 例）
試験デザイン	第Ⅱ/Ⅲ相、国際共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、固定用量、並行群間比較試験
主な選択基準	· DSM-IV-TR に基づく主診断が大うつ病性障害である者。 · 年齢が 20 歳以上 64 歳以下である者。 · 現在の大うつ病エピソードがスクリーニング時に 3 ヵ月以上継続している者。 · スクリーニング及びベースライン時の MADRS 合計スコアが 26 以上でかつ臨床全般印象－重症度（CGI-S）スコアが 4 以上である者。　等
主な除外基準	· DSM-IV-TR により定義される大うつ病性障害以外の精神疾患を合併している者（精神疾患簡易構造化面接法により評価する）。ただし、DSM-IV-TR により定義される不安障害の診断基準を満たしていない限り、不安症状を併発する者でも適格とした。 · DSM-IV-TR により定義される躁病又は軽躁病エピソード、統合失調症及び他の精神病性障害（精神病性の特徴を伴う大うつ病、精神遅滞、器質性精神障害、又は一般身体疾患を示すことによる精神障害を含む）の合併又は既往を有する者。 · 本試験における評価に影響を及ぼす可能性のある DSM-IV-TR のⅡ軸に該当する障害を有する者。　等
投与方法・投与量及び投与期間	二重盲検投与期： ボルチオキセチン 5、10、20mg、プラセボのいずれかを 1 日 1 回 1 錠、8 週間投与した。ボルチオキセチン 20mg 群の第 1 週目は 10mg を投与した。※1, 2 単盲検投与期： プラセボを 1 日 1 回 1 錠、2 週間投与した。※2 投与期間　追跡調査期間 二重盲検投与期間　投与中止期間 プラセボ　(n=151) ボルチオキセチン5mg　(n=144) ボルチオキセチン10mg (n=148) 10mg　ボルチオキセチン20mg (n=150) プラセボ　フォローアップ 0週 無作為化　1週　2週　4週　6週　8週 二重盲検 投与終了　9週　10週 単盲検 投与終了　12週 安全性 追跡調査 ▲：来院日 ※1 無作為化は投与開始前日に実施する。被験者は翌日から服薬を開始する。 ※2 治験薬は 1 日 1 回 1 錠を一定の時刻、可能であれば朝に経口投与した。なお、食前又は食後のいずれの服用も可とした。

注意：本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはボルチオキセチンとして 10mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態により 1 日 20mg を超えない範囲で適宜増減するが、増量は 1 週間以上の間隔をあけて行うこと。」である。

評価項目	主要評価項目： 投与 8 週時点における MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量 副次評価項目： 投与 8 週時点における · MADRS 反応率及び寛解率 MADRS 合計スコアがベースラインから 50%以上減少した場合を「反応」と定義し、その患者の割合を「反応率」とする。 MADRS 合計スコアが 10 以下になった場合「寛解」と定義し、その患者の割合を「寛解率」とする。 · 臨床全般印象－改善度（CGI-I）スコア · シーハン障害スケール（SDS）合計スコアのベースラインからの変化量　等
安全性	· 有害事象、臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査）、バイタルサイン、12 誘導心電図、体重及び診察 · 自殺念慮又は自殺行動［コロンビア自殺評価スケール（C-SSRS）を用いた評価］ · 中止後症状［中止後発現徴候及び症状（DESS）を用いた評価］
解析計画	主要評価項目： 最大の解析対象集団を対象として、投与 8 週時点（LOCF）における MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量について、投与群ごとの要約統計量及び両側 95%信頼区間を算出した。また、投与 8 週時点（LOCF）における MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量を従属変数、投与群を固定効果、ベースラインの MADRS 合計スコアを共変量とした共分散分析（ANCOVA）モデルを適用し、プラセボ群とボルチオキセチン各投与群の最小二乗平均値及び両側 95%信頼区間を算出するとともに、プラセボ群とボルチオキセチン各投与群の最小二乗平均値の投与群間差の点推定値及び両側 95%信頼区間を算出し、プラセボ群とボルチオキセチン各投与群との比較を行った。多重性の調整は、Dunnett-Hsu の多重比較法を用いて行った。 副次評価項目： 最大の解析対象集団を対象とした、投与 8 週時点（LOCF）における · MADRS 反応率及び寛解率（投与群、ベースラインの MADRS 合計スコアを独立変数としたロジスティック回帰分析） · CGI-I スコア（ベースラインの CGI-S スコアを共変量とした共分散分析） · SDS 合計スコア（ベースラインの SDS 合計スコアを共変量とした共分散分析） 等
サブグループ解析	主要評価項目の年齢、性別、ベースライン時の MADRS 合計スコア、大うつ病のエピソードのタイプ、現在のエピソードに対する薬剤治療の有無、ハミルトン不安評価スケール（HAM-A）合計スコア別

注意：本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはボルチオキセチンとして 10mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態により 1 日 20mg を超えない範囲で適宜増減するが、増量は 1 週間以上の間隔をあけて行うこと。」である。

1) 患者背景

患者背景		ボルチオキセチン 5mg群（n＝144）	ボルチオキセチン 10mg群（n＝150）	ボルチオキセチン 20mg群（n＝154）	プラセボ（n＝152）
性別	男性	46例（31.9%）	57例（38.0%）	61例（39.6%）	61例（40.1%）
	女性	98例（68.1%）	93例（62.0%）	93例（60.4%）	91例（59.9%）
年齢（歳）		44.2±11.89	45.7±10.90	44.0±11.79	43.6±11.57
BMI（kg/m^2）	n	144	147	149	152
		25.06±5.432	25.93±5.462	24.82±5.206	24.82±5.129
エピソードのタイプ	単一性	55例（38.2%）	49例（32.7%）	49例（31.8%）	51例（33.6%）
	反復性	89例（61.8%）	101例（67.3%）	105例（68.2%）	101例（66.4%）
現在のエピソードに対する薬剤治療の有無	有	60例（41.7%）	69例（46.0%）	75例（48.7%）	73例（48.0%）
	無	84例（58.3%）	81例（54.0%）	79例（51.3%）	79例（52.0%）
MADRS合計スコア	n	144	147	149	152
		31.6±3.67	31.8±4.02	31.7±3.73	31.6±3.56
CGI-Sスコア	n	144	147	149	152
		4.7±0.65	4.7±0.66	4.7±0.65	4.7±0.66
SDS合計スコア	n	116	119	121	132
		17.9±6.27	18.5±5.42	18.2±5.70	18.2±5.28
HAM-A合計スコア	n	144	148	150	152
		18.9±6.55	18.8±6.66	18.5±6.12	18.6±6.83

平均値±標準偏差

2) 有効性の結果

① MADRS合計スコアのベースラインからの変化量（主要評価項目）

投与8週時点（LOCF）のMADRS合計スコアのベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は、プラセボ群では-13.99、ボルチオキセチン5mg群では-14.61、10mg群では-15.68及び20mg群では-15.82であった。ボルチオキセチン5、10及び20mg群とプラセボ群の最小二乗平均値の投与群間差（ボルチオキセチンの各投与群－プラセボ群）の点推定値は、それぞれ-0.61、-1.69及び-1.82であり、いずれの群でも統計学的に有意な差は認められなかった。

■投与8週時点におけるMADRS合計スコアのベースラインからの変化量（最大の解析対象集団、LOCF、ANCOVA）

投与群	n	最小二乗平均値（標準誤差）	プラセボ群との最小二乗平均値の差		
			点推定値（標準誤差）	95%信頼区間[a]	p値[a]
プラセボ群	150	-13.99 (0.783)	-	-	-
ボルチオキセチン5mg群	142	-14.61 (0.805)	-0.61 (1.123)	-3.258, 2.035	0.9070
ボルチオキセチン10mg群	147	-15.68 (0.791)	-1.69 (1.114)	-4.310, 0.938	0.3006
ボルチオキセチン20mg群	149	-15.82 (0.786)	-1.82 (1.110)	-4.436, 0.794	0.2399

a) 多重性の調整にはDunnett-Hsuの多重比較法を用いた。

注意：本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはボルチオキセチンとして10mgを1日1回経口投与する。なお、患者の状態により1日20mgを超えない範囲で適宜増減するが、増量は1週間以上の間隔をあけて行うこと。」である。

② MADRS 反応率（副次評価項目）

投与 8 週時点（LOCF）における MADRS 反応率では、ボルチオキセチン 5、10 及び 20mg 群のプラセボ群に対するオッズ比は、それぞれ 1.501、1.837 及び 1.604 であり、ボルチオキセチン 10 及び 20mg 群では統計学的に有意であった。

■投与 8 週時点における MADRS 反応率（最大の解析対象集団、LOCF、ロジスティック回帰分析）

投与群	n	反応例数（%）	オッズ比	95%信頼区間	p 値
プラセボ群	150	59 (39.3)	-	-	-
ボルチオキセチン 5mg 群	142	70 (49.3)	1.501	0.943, 2.388	0.0866
ボルチオキセチン 10mg 群	147	80 (54.4)	1.837	1.158, 2.914	0.0098
ボルチオキセチン 20mg 群	149	76 (51.0)	1.604	1.013, 2.538	0.0437

③ MADRS 寛解率（副次評価項目）

投与 8 週時点（LOCF）における MADRS 寛解率では、ボルチオキセチン 5、10 及び 20mg 群のプラセボ群に対するオッズ比は、それぞれ 0.899、1.142 及び 1.231 であり、いずれの群でも統計学的に有意でなかった。

■投与 8 週時点における MADRS 寛解率（最大の解析対象集団、LOCF、ロジスティック回帰分析）

投与群	n	寛解例数（%）	オッズ比	95%信頼区間	p 値
プラセボ群	150	40 (26.7)	-	-	-
ボルチオキセチン 5mg 群	142	35 (24.6)	0.899	0.531, 1.521	0.6908
ボルチオキセチン 10mg 群	147	43 (29.3)	1.142	0.687, 1.897	0.6084
ボルチオキセチン 20mg 群	149	46 (30.9)	1.231	0.745, 2.034	0.4170

④ CGI-I スコア（副次評価項目）

投与 8 週時点（LOCF）における CGI-I スコアでは、ボルチオキセチン 5、10 及び 20mg 群とプラセボ群の最小二乗平均値の投与群間差（ボルチオキセチンの各投与群－プラセボ群）の点推定値は、それぞれ-0.17、-0.27 及び-0.18 であり、10mg 群のみでプラセボ群に対して統計学的に有意な差がみられた。

■投与 8 週時点における CGI-I スコアの解析結果（最大の解析対象集団、LOCF、ANCOVA）

投与群	n	最小二乗平均値（標準誤差）	プラセボ群との最小二乗平均値の差		
			点推定値（標準誤差）	95%信頼区間	p 値
プラセボ群	150	2.54 (0.087)	-	-	-
ボルチオキセチン 5mg 群	142	2.37 (0.089)	-0.17 (0.124)	-0.418, 0.071	0.1633
ボルチオキセチン 10mg 群	148	2.27 (0.088)	-0.27 (0.123)	-0.510, -0.026	0.0303
ボルチオキセチン 20mg 群	150	2.36 (0.087)	-0.18 (0.123)	-0.419, 0.063	0.1477

注意：本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはボルチオキセチンとして 10mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態により 1 日 20mg を超えない範囲で適宜増減するが、増量は 1 週間以上の間隔をあけて行うこと。」である。

⑤ SDS 合計スコアのベースラインからの変化量（副次評価項目）

投与 8 週時点（LOCF）における SDS 合計スコアのベースラインからの変化量では、ボルチオキセチン 5、10 及び 20mg 群とプラセボ群の最小二乗平均値の投与群間差（ボルチオキセチンの各投与群－プラセボ群）の点推定値は、それぞれ-0.19、-1.78 及び-1.06 であり、10mg 群のみでプラセボ群に対して統計学的に有意な差がみられた。

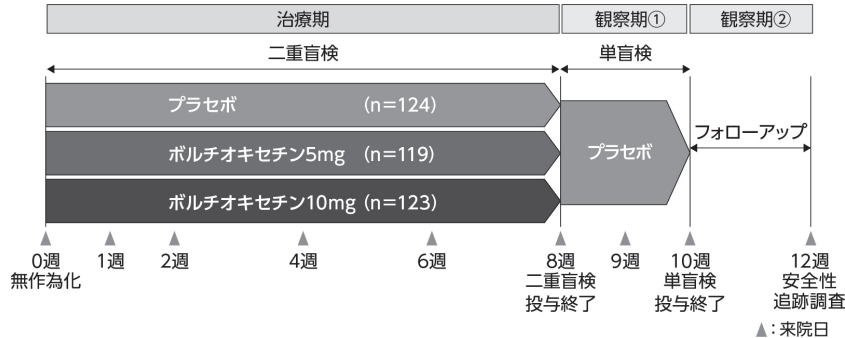
■投与 8 週時点における SDS 合計スコアのベースラインからの変化量
（最大の解析対象集団、LOCF、ANCOVA）

投与群	n	最小二乗平均値（標準誤差）	プラセボ群との最小二乗平均値の差		
			点推定値（標準誤差）	95%信頼区間	p 値
プラセボ群	126	-6.20 (0.602)	-	-	-
ボルチオキセチン 5mg 群	109	-6.38 (0.647)	-0.19 (0.884)	-1.925, 1.549	0.8316
ボルチオキセチン 10mg 群	114	-7.97 (0.633)	-1.78 (0.873)	-3.494, -0.063	0.0421
ボルチオキセチン 20mg 群	118	-7.26 (0.622)	-1.06 (0.865)	-2.762, 0.638	0.2202

3) 安全性の結果

副作用の発現頻度は、プラセボ群では 40.4%（61/151 例）、ボルチオキセチン 5mg 群では 47.2%（68/144 例）、10mg 群では 48.6%（72/148 例）及び 20mg 群では 56.7%（85/150 例）であった。ボルチオキセチン 5、10 又は 20mg 群で 5%以上の頻度で発現した副作用は、悪心、口内乾燥、頭痛及び浮動性めまいであった。最も発現頻度の高い副作用は悪心であった。

死亡例はみられなかったが、重篤な副作用は、ボルチオキセチン 20mg 群でみられた自殺企図及び自殺念慮の 1 例並びに稽留流産の 1 例の計 2 例であった。

中止に至った副作用の発現頻度は、プラセボ群では 2.0%（3/151 例）、ボルチオキセチン 5mg 群では 1.4%（2/144 例）、10mg 群では 5.4%（8/148 例）及び 20mg 群では 4.0%（6/150 例）であった。

（承認時資料：2019 年 9 月）

注意：本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはボルチオキセチンとして 10mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態により 1 日 20mg を超えない範囲で適宜増減するが、増量は 1 週間以上の間隔をあけて行うこと。」である。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

① 国内第Ⅲ相二重盲検比較試験（5、10mg）（CCT-003 試験）

目的	日本人の大うつ病性障害患者を対象として、ボルチオキセチン（5 及び 10mg）を 8 週間投与したときの有効性を評価する。
評価例数	366 例 （プラセボ群：124 例、ボルチオキセチン 5mg 群：119 例、ボルチオキセチン 10mg 群：123 例）
試験デザイン	第Ⅲ相、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、固定用量、並行群間比較試験
主な選択基準	· DSM-IV-TR に基づく主診断が大うつ病性障害である者。 · 年齢が 20 歳以上 75 歳以下である者。 · 現在の大うつ病エピソードが前観察期間開始時に 3 ヵ月以上継続している者。 · MADRS 合計スコアが 26 以上、かつ臨床全般印象－重症度（CGI-S）スコアが 4 以上である者。　等
主な除外基準	· DSM-IV-TR により定義される大うつ病性障害以外の精神疾患を合併している者。 · DSM-IV-TR により定義される躁病又は軽躁病エピソード、統合失調症及び他の精神病性障害（精神病性の特徴を伴う大うつ病、精神遅滞、器質性精神障害、又は一般身体疾患を示すことによる精神障害を含む）の合併又は既往を有する者。 · 本試験における評価に影響を及ぼす可能性のある DSM-IV-TR のⅡ軸に該当する障害を有する者。　等
投与方法・投与量及び投与期間	治 療 期： ボルチオキセチン 5、10mg 又はプラセボのいずれかを 1 日 1 回 1 錠 8 週間投与した。※1, 3 観察期①： プラセボを 1 日 1 回 1 錠 2 週間投与した。※2, 3 治療期　観察期①　観察期② 二重盲検　単盲検 プラセボ (n=124) ボルチオキセチン5mg (n=119) ボルチオキセチン10mg (n=123) プラセボ　フォローアップ 0週 無作為化　1週　2週　4週　6週　8週 二重盲検 投与終了　9週　10週 単盲検 投与終了　12週 安全性 追跡調査 ▲：来院日 ※1 無作為化は投与開始前日に実施する。被験者は翌日から服薬を開始する。 ※2 本試験に引き続き長期継続投与試験（OCT-001 試験）に参加する被験者については、本試験の観察期①及び観察期②の調査は実施しない。 ※3 治験薬は 1 日 1 回 1 錠を一定の時刻、可能であれば朝に、経口投与した。なお、食前又は食後のいずれの服用も可とした。

注意：本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはボルチオキセチンとして 10mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態により 1 日 20mg を超えない範囲で適宜増減するが、増量は 1 週間以上の間隔をあけて行うこと。」である。

評価項目	主要評価項目： 投与 8 週時点における MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量 副次評価項目： 投与 8 週時点における · MADRS 反応率及び MADRS 寛解率 MADRS 合計スコアがベースラインから 50%以上減少した場合を「反応」と定義し、その患者の割合を「反応率」とする。 MADRS 合計スコアが 10 以下になった場合「寛解」と定義し、その患者の割合を「寛解率」とする。 · ハミルトンうつ病評価スケール 17 項目版（HAM-D17）合計スコア、臨床全般印象－改善度（CGI-I）スコア、シーハン障害スケール（SDS）合計スコアのベースラインからの変化量　等
安全性	· 有害事象、臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査）、バイタルサイン、12 誘導心電図、体重及び診察 · 自殺念慮又は自殺行動［コロンビア自殺評価スケール（C-SSRS）を用いた評価］ · 中止後症状［中止後発現徴候及び症状（DESS）を用いた評価］
解析計画	主要評価項目： 最大の解析対象集団を対象として、投与 8 週時点（LOCF）における MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量について、投与群ごとの要約統計量及び両側 95%信頼区間を算出した。 また、投与 8 週時点（LOCF）における MADRS 合計スコアの変化量を従属変数、投与群を固定効果、ベースラインの MADRS 合計スコアを共変量とした共分散分析（ANCOVA）モデルを適用し、プラセボ群とボルチオキセチンの各投与群との比較を行った。多重性の調整については、Fisher の least significant difference 法を用いて行った。 上記モデルのもと、投与群について Overall F 検定を実施したうえで、有意であった場合に限り、プラセボ群とボルチオキセチンの各投与群の最小二乗平均値及び両側 95%信頼区間を算出するとともに、各投与群間の最小二乗平均値の投与群間差（ボルチオキセチンの各投与群－プラセボ群）の点推定値及び両側 95%信頼区間を算出し、プラセボ群とボルチオキセチンの各投与群の比較及びボルチオキセチン 5mg 群と 10mg 群の比較を行うこととした。 副次評価項目： 最大の解析対象集団を対象とした、投与 8 週時点（LOCF）における · MADRS 反応率及び寛解率（投与群、ベースラインの MADRS 合計スコアを独立変数としたロジスティック回帰分析） · HAM-D17 合計スコア、CGI-S スコア、SDS 合計スコアのベースラインからの変化量（ベースラインの各スコアを共変量とした共分散分析） · CGI-I スコア（ベースラインの CGI-S を共変量とした共分散分析）　等
サブグループ解析	主要評価項目の年齢、性別、ベースライン時の MADRS 合計スコア、大うつ病の現在のエピソードのタイプ、現在のエピソードに対する薬剤治療別

注意：本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはボルチオキセチンとして 10mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態により 1 日 20mg を超えない範囲で適宜増減するが、増量は 1 週間以上の間隔をあけて行うこと。」である。

a）患者背景

項目／分類		ボルチオキセチン		プラセボ （n＝124）
		5mg 群 （n＝119）	10mg 群 （n＝123）	
性別	男性 女性	69 例（58.0%） 50 例（42.0%）	69 例（56.1%） 54 例（43.9%）	57 例（46.0%） 67 例（54.0%）
年齢（歳）		38.8±10.85	38.8±10.99	37.6±10.67
BMI（kg/m^2）		22.59±3.366	22.42±4.306	22.57±4.016
CYP2D6 表現型	UM EM IM PM NC	1 例（0.8%） 91 例（76.5%） 25 例（21.0%） 0 2 例（1.7%）	1 例（0.8%） 97 例（78.9%） 20 例（16.3%） 0 4 例（3.3%）	2 例（1.6%） 96 例（77.4%） 21 例（16.9%） 1 例（0.8%） 5 例（4.0%）
エピソードのタイプ	単一性 反復性	70 例（58.8%） 49 例（41.2%）	68 例（55.3%） 55 例（44.7%）	76 例（61.3%） 48 例（38.7%）
現在のエピソードに対する薬剤治療の有無	有 無	68 例（57.1%） 51 例（42.9%）	68 例（55.3%） 55 例（44.7%）	74 例（59.7%） 50 例（40.3%）
MADRS 合計スコア		32.2±4.81	32.5±4.93	32.5±4.50
HAM-D 合計スコア		20.9±4.12	21.2±4.43	21.5±4.48
CGI-S スコア		4.5±0.65	4.5±0.64	4.6±0.69
SDS 合計スコア		15.5±6.12	15.2±5.97	15.4±5.45

平均値±標準偏差
UM：Ultra-extensive metabolizer（EM よりも著しく代謝能が高い人、EM：Extensive metabolizer（代謝能が高い人）、
IM：Intermediate metabolizer（代謝能が EM と PM の中間型の人）、PM：Poor metabolizer（代謝能が低い人）、
NC：No Call（判定不能）

b）有効性の結果

i）MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量（主要評価項目）

投与 8 週時点（LOCF）における MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量について、Overall F 検定の結果、投与群全体の効果に対する p 値が 0.05 を上回ったため、帰無仮説は棄却されなかった。よって、計画した解析はこの段階で中止した。以降の解析で算出した p 値は名目上の p 値である。

投与 8 週時点（LOCF）における MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量について、ANCOVA を用いて解析した結果、投与 8 週時点（LOCF）の MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は、プラセボ群では-13.81、ボルチオキセチン 5mg 群では-15.84 及び 10mg 群では-14.85 であった。ボルチオキセチン 5 及び 10mg 群とプラセボ群の最小二乗平均値の投与群間差の点推定値は、それぞれ-2.03 及び-1.04 であり、いずれの群でも統計学的に有意な差は認められなかった。

■投与 8 週時点における MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量
（最大の解析対象集団、LOCF、ANCOVA）

投与群	n	最小二乗平均値 （標準誤差）	プラセボ群との最小二乗平均値の差		
			点推定値 （標準誤差）	95%信頼区間	p 値
プラセボ群	123	-13.81 (0.870)	-	-	-
ボルチオキセチン 5mg 群	119	-15.84 (0.885)	-2.03 (1.241)	-4.467, 0.413	0.1031
ボルチオキセチン 10mg 群	122	-14.85 (0.874)	-1.04 (1.233)	-3.461, 1.387	0.4008

注意：本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはボルチオキセチンとして 10mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態により 1 日 20mg を超えない範囲で適宜増減するが、増量は 1 週間以上の間隔をあけて行うこと。」である。

ⅱ）MADRS 反応率（副次評価項目）

投与 8 週時点（LOCF）における MADRS 反応率では、ボルチオキセチン 5 及び 10mg 群のプラセボ群に対するオッズ比は、それぞれ 1.588 及び 1.282 であり、いずれの群でも統計学的に有意でなかった。

■投与 8 週時点における MADRS 反応率（最大の解析対象集団、LOCF、ロジスティック回帰分析）

投与群	n	反応例数（%）	オッズ比	95%信頼区間	p 値
プラセボ群	123	49 (39.8)	-	-	-
ボルチオキセチン 5mg 群	119	61 (51.3)	1.588	0.954, 2.643	0.0753
ボルチオキセチン 10mg 群	122	56 (45.9)	1.282	0.772, 2.128	0.3377

ⅲ）MADRS 寛解率（副次評価項目）

投与 8 週時点（LOCF）における MADRS 寛解率では、ボルチオキセチン 5 及び 10mg 群のプラセボ群に対するオッズ比は、それぞれ 1.471 及び 1.435 であり、いずれの群でも統計学的に有意でなかった。

■投与 8 週時点における MADRS 寛解率（最大の解析対象集団、LOCF、ロジスティック回帰分析）

投与群	n	寛解例数（%）	オッズ比	95%信頼区間	p 値
プラセボ群	123	27 (22.0)	-	-	-
ボルチオキセチン 5mg 群	119	35 (29.4)	1.471	0.822, 2.635	0.1939
ボルチオキセチン 10mg 群	122	35 (28.7)	1.435	0.802, 2.566	0.2234

ⅳ）HAM-D17 合計スコア（副次評価項目）

投与 8 週時点（LOCF）における HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量では、ボルチオキセチン 5 及び 10mg 群とプラセボ群の最小二乗平均値の投与群間差の点推定値は、それぞれ-1.15 及び-0.14 であり、いずれの群でも統計学的に有意な差はみられなかった。

■投与 8 週時点における HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量
（最大の解析対象集団、LOCF、ANCOVA）

投与群	n	最小二乗平均値（標準誤差）	プラセボ群との最小二乗平均値の差		
			点推定値（標準誤差）	95%信頼区間	p 値
プラセボ群	122	-8.40 (0.578)	-	-	-
ボルチオキセチン 5mg 群	119	-9.56 (0.586)	-1.15 (0.824)	-2.775, 0.465	0.1617
ボルチオキセチン 10mg 群	121	-8.54 (0.580)	-0.14 (0.820)	-1.747, 1.476	0.8687

注意：本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはボルチオキセチンとして 10mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態により 1 日 20mg を超えない範囲で適宜増減するが、増量は 1 週間以上の間隔をあけて行うこと。」である。

v）CGI-I スコア（副次評価項目）

投与 8 週時点（LOCF）における CGI-I スコアでは、ボルチオキセチン 5 及び 10mg 群とプラセボ群の最小二乗平均値の投与群間差の点推定値は、それぞれ-0.22 及び-0.09 であり、いずれの群でも統計学的に有意な差はみられなかった。

■投与 8 週時点における CGI-I スコアの解析結果（最大の解析対象集団、LOCF、ANCOVA）

投与群	n	最小二乗平均値 （標準誤差）	プラセボ群との最小二乗平均値の差		
			点推定値 （標準誤差）	95%信頼区間	p 値
プラセボ群	123	2.66 (0.099)	-	-	-
ボルチオキセチン 5mg 群	119	2.44 (0.100)	-0.22 (0.141)	-0.495, 0.059	0.1229
ボルチオキセチン 10mg 群	122	2.57 (0.099)	-0.09 (0.140)	-0.366, 0.183	0.5135

vi）SDS 合計スコアのベースラインからの変化量（副次評価項目）

投与 8 週時点（LOCF）における SDS 合計スコアのベースラインからの変化量では、ボルチオキセチン 5 及び 10mg 群とプラセボ群の最小二乗平均値の投与群間差の点推定値は、それぞれ-2.11 及び-1.11 であり、5mg 群のみでプラセボ群に対して統計学的に有意な差がみられた。

■投与 8 週時点における SDS 合計スコアのベースラインからの変化量
（最大の解析対象集団、LOCF、ANCOVA）

投与群	n	最小二乗平均値 （標準誤差）	プラセボ群との最小二乗平均値の差		
			点推定値 （標準誤差）	95%信頼区間	p 値
プラセボ群	122	-2.91 (0.504)	-	-	-
ボルチオキセチン 5mg 群	119	-5.01 (0.510)	-2.11 (0.717)	-3.517, -0.697	0.0035
ボルチオキセチン 10mg 群	121	-4.02 (0.506)	-1.11 (0.714)	-2.517, 0.291	0.1200

c）安全性の結果

副作用の発現頻度は、プラセボ群では 33.1%（41/124 例）、ボルチオキセチン 5mg 群では 41.2%（49/119 例）及び 10mg 群では 57.4%（70/122 例）であった。

5 又は 10mg 群で 5%以上の頻度で発現した副作用は、悪心、下痢、傾眠及び頭痛であった。

有害事象の程度は、ほとんど軽度又は中等度であり、高度の有害事象の発現頻度は、プラセボ群では 0.8%（1/124 例）、ボルチオキセチン 5mg 群では 0.8%（1/119 例）及び 10mg 群では 0%であった。

死亡例はみられなかった。重篤な副作用は、ボルチオキセチン 10mg 群の 1 例で発現した自殺行為であった。

中止に至った副作用の発現頻度は、プラセボ群では 2.4%（3/124 例）、ボルチオキセチン 5mg 群では 0.8%（1119 例）及び 10mg 群では 2.5%（3/122 例）であった。

（承認時資料：2019 年 9 月）

注意：本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはボルチオキセチンとして 10mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態により 1 日 20mg を超えない範囲で適宜増減するが、増量は 1 週間以上の間隔をあけて行うこと。」である。

② 国内第Ⅲ相二重盲検比較試験（10、20mg）（CCT-004 試験）[3)]

目的	大うつ病性障害患者を対象として、ボルチオキセチン 10 又は 20mg/日を 8 週間投与したときの有効性及び安全性について検討する。
評価例数	493 例 （プラセボ群 164 例、ボルチオキセチン 10mg 群 165 例、ボルチオキセチン 20mg 群 164 例）
試験デザイン	第Ⅲ相、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験
主な選択基準	· DSM-IV-TR に基づく主診断が反復性の大うつ病性障害である者。 · 20 歳以上 75 歳以下である者。 · 現在の大うつ病エピソードの持続期間が 3 ヵ月以上、12 ヵ月以下である者。 · MADRS 合計スコアが 26 以上、HAM-D17 合計スコアが 18 以上、かつ CGI-S スコアが 4 以上である者。　等
主な除外基準	· DSM-IV-TR により定義される大うつ病性障害以外の精神疾患を合併している者。 · DSM-IV-TR により定義される躁病、混合性又は軽躁病エピソード、精神病性の特徴を伴う大うつ病、統合失調症、若しくは他の精神病性障害（物質関連性精神障害又は一般身体疾患による精神障害を含む）の合併又は既往を有する者。 · 現在又は過去の大うつ病エピソードに対し、2 種類以上の抗うつ薬を十分量かつそれぞれ 6 週間以上投与しても治療効果が得られなかったと治験責任医師又は治験分担医師に判断された者。 · 現在の大うつ病エピソードに対し、薬物治療の増強療法（リチウム、トリヨードサイロニン/サイロキシン、ラモトリギン、バルプロ酸、カルバマゼピン又は非定型抗精神病薬の追加、若しくは抗うつ薬の併用等）を実施した者。 · 前観察期間開始前 6 ヵ月以内に電気けいれん療法、迷走神経刺激療法又は経頭蓋反復磁気刺激を受けた者、若しくは本治験中にこれらの治療を受ける予定がある者。 · 同意取得時に認知行動療法又は心理療法を受けている者、若しくは試験期間中にこれらの治療を開始する予定のある者。　等
投与方法・投与量・投与期間	プラセボリードイン期間（単盲検）: プラセボを 1 日 1 回 1 錠投与した。 治療期： ボルチオキセチン 10mg、20mg、プラセボのいずれかを 1 日 1 回 1 錠を 8 週間投与した。[※1, 2] プラセボリードイン期間 / 治療期 / 追跡調査期間 単盲検 / 二重盲検 プラセボ / プラセボ (n=164) / ボルチオキセチン10mg (n=165) / 10mg ボルチオキセチン20mg (n=164) / フォローアップ −1週 / 0週 無作為化 / 1週 / 2週 / 4週 / 6週 / 8週 投与終了 / 12週 ▲：来院日 ※1 プラセボリードイン期間において MADRS 合計スコアが 25%以上改善又は悪化した患者を治療期の無作為化対象から除外した。 ※2 治験薬は 1 日 1 回 1 錠を一定の時刻、可能であれば朝に経口投与した。なお、食前又は食後のいずれの服用も可とした。

評価項目	主要評価項目： 投与 8 週時点における MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量 副次評価項目： 投与 8 週時点における · MADRS 反応率及び寛解率 MADRS 合計スコアがベースラインから 50%以上減少した場合を「反応」と定義し、その患者の割合を「反応率」とする。 MADRS 合計スコアが 10 以下になった場合「寛解」と定義し、その患者の割合を「寛解率」とする。 · HAM-D17 合計スコア、CGI-I スコア、CGI-S スコア、SDS 合計スコア、DSST スコア及び PDQ-5 スコアのベースラインからの変化量 その他の評価項目： · 投与 8 週時点における MADRS 項目別スコアのベースラインからの変化量（プラセボ群との差）
安全性	· 有害事象、臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査）、バイタルサイン、12 誘導心電図及び体重 · 自殺念慮又は自殺行動（C-SSRS を用いた評価）　等
解析計画	主要評価項目： 最大の解析対象集団を対象として、投与後の各評価時点における MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量を従属変数、評価時点、投与群、投与群と評価時点の交互作用、ベースラインの MADRS 合計スコアと評価時点の交互作用を固定効果とした経時測定データに対する混合効果モデル（MMRM）を適用し、投与 8 週時点におけるプラセボ群とボルチオキセチンの各投与群との比較を行った。なお、多重性の調整については Holm の多重比較法を用いた。$H_{01}:\mu_{Placebo}=\mu_{10mg}$、$H_{02}:\mu_{Placebo}=\mu_{20mg}$とし、それぞれの帰無仮説に対する p 値を P_1、P_2 とした。P_1、P_2 を小さい順に並べ替えたものを $P^{(1)}$、$P^{(2)}$とし、対応する帰無仮説を $H^{(1)}$、$H^{(2)}$とした上で、以下の手順に従って検定を行った。ステップ 1 : $P^{(1)}>0.025$ の場合、帰無仮説 $H^{(1)}$、$H^{(2)}$をいずれも保留して検定手順を終了する。$P^{(1)}\leqq 0.025$ の場合、帰無仮説 $H^{(1)}$を棄却してステップ 2 に進む。ステップ 2 : $P^{(2)}>0.05$ の場合、帰無仮説 $H^{(2)}$を保留する。$P^{(2)}\leqq 0.05$ の場合、帰無仮説 $H^{(2)}$を棄却する。 副次評価項目： 最大の解析対象集団を対象とした、投与 8 週時点（LOCF）における · MADRS 反応率及び寛解率（投与群、ベースラインの MADRS 合計スコアを独立変数としたロジスティック回帰分析） · HAM-D17 合計スコア、CGI-S スコア、SDS 合計スコア、DSST スコア、PDQ-5 スコアのベースラインからの変化量（ベースラインの各スコアを共変量とした共分散分析） · CGI-I スコア（ベースラインの CGI-S を共変量とした共分散分析）　等
サブグループ解析	主要評価項目の年齢（50 歳以下/51 歳以上）、性別（男/女）、MADRS 合計スコア（ベースライン値 30 以下/31 以上）別

PDQ- 5：Perceived Deficits Questionnaire 5

a）患者背景

		プラセボ群 （n＝164）	ボルチオキセチン 10mg 群 （n＝165）	ボルチオキセチン 20mg 群 （n＝164）
性別	男性	92 例（56.1%）	93 例（56.4%）	84 例（51.2%）
	女性	72 例（43.9%）	72 例（43.6%）	80 例（48.8%）
年齢（歳）		39.5±10.47	40.0±10.58	40.4±11.31
BMI（kg/m^2）		22.44±3.450	22.56±3.560	22.65±3.594
MADRS 合計スコア		30.5±3.87	30.8±3.73	30.6±3.62
CGI-S スコア		4.5±0.63	4.5±0.63	4.5±0.61
SDS 合計スコア		13.9±6.22	14.0±6.00	14.8±5.47
HAM-D17 合計スコア		22.0±3.19	22.1±3.10	22.2±3.10
DSST スコア		60.2±13.93	56.8±15.15	58.0±13.72
PDQ-5 スコア		9.0±3.54	9.5±3.52	9.7±3.47

平均値±標準偏差

b）有効性の結果

i）MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量（主要評価項目）

主要評価項目である投与 8 週時点における MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は、プラセボ群-12.37、ボルチオキセチン 10mg 群-15.03、20mg 群-15.45 であった。

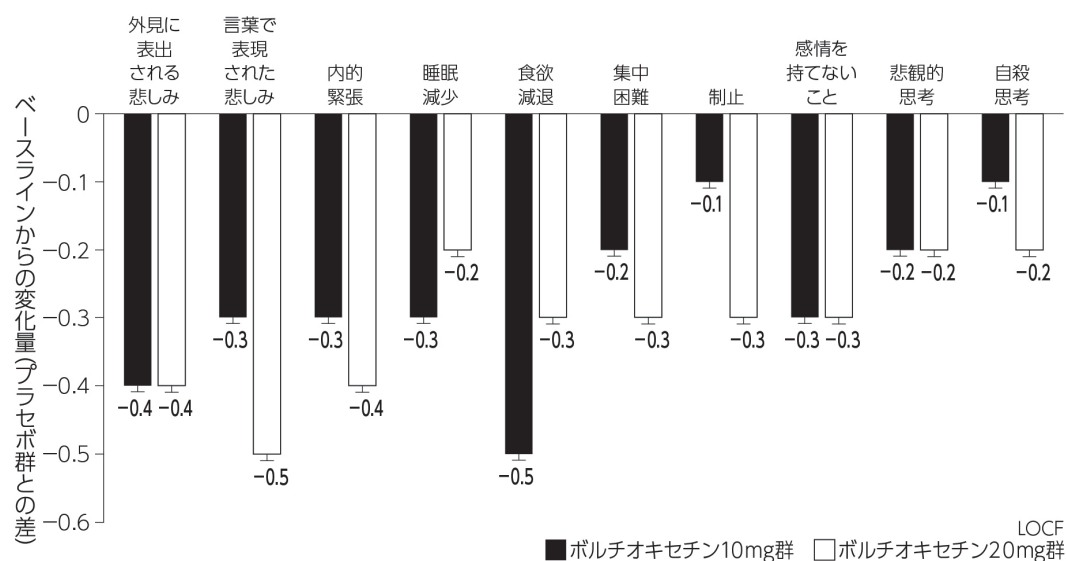
投与後の各評価時点における MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量を従属変数、評価時点、投与群、投与群と評価時点の交互作用、ベースラインの MADRS 合計スコアと評価時点の交互作用を固定効果とした経時測定データに対する混合効果モデル（MMRM）を適用し、投与 8 週時点におけるプラセボとボルチオキセチンの各投与群との比較を行ったところ、ボルチオキセチン 20mg 群とプラセボ群間の p 値は 0.0023［有意水準：2.5%］、ボルチオキセチン 10mg 群とプラセボ群間の p 値は p＝0.0080［有意水準：5%］であったため、ボルチオキセチン 10mg 群及び 20mg 群のプラセボ群に対する優越性が検証された（MMRM）。

■投与 8 週時点における MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量
（最大の解析対象集団、MMRM）

投与群	n	最小二乗平均値 （標準誤差）	プラセボ群との最小二乗平均値の差		
			点推定値 （標準誤差）	95%信頼区間	p 値
プラセボ群	161	-12.37 (0.714)	-	-	-
ボルチオキセチン 10mg 群	165	-15.03 (0.699)	-2.66 (0.999)	-4.63, -0.70	0.0080
ボルチオキセチン 20mg 群	163	-15.45 (0.705)	-3.07 (1.003)	-5.05, -1.10	0.0023

ii）MADRS 項目別スコアのベースラインからの変化量（その他の評価項目）

その他の評価項目である投与 8 週時点（LOCF）における MADRS 項目別スコアのベースラインからの変化量（プラセボ群との差）は、以下のとおりであった。

■MADRS 項目別スコアの変化（プラセボ群との差）（8 週）

iii）MADRS 反応率（副次評価項目）

投与 8 週時点（LOCF）における MADRS 反応率では、ボルチオキセチン 10 及び 20mg 群のプラセボ群に対するオッズ比は、それぞれ 1.621 及び 1.788 であり、ボルチオキセチン 10 及び 20mg 群でプラセボ群に対して統計学的に有意な差がみられた。

■投与 8 週時点における MADRS 反応率（最大の解析対象集団、LOCF、ロジスティック回帰分析）

投与群	n	反応例数（%）	オッズ比	95%信頼区間	p 値
プラセボ群	161	59 (36.6)	-	-	-
ボルチオキセチン 10mg 群	165	79 (47.9)	1.621	1.037, 2.533	0.0341
ボルチオキセチン 20mg 群	162	82 (50.6)	1.788	1.143, 2.799	0.0110

iv）MADRS 寛解率（副次評価項目）

投与 8 週時点（LOCF）における MADRS 寛解率では、ボルチオキセチン 10 及び 20mg 群のプラセボ群に対するオッズ比は、それぞれ 1.839 及び 1.700 であり、ボルチオキセチン 10 及び 20mg 群でプラセボ群に対して統計学的に有意な差がみられた。

■投与 8 週時点における MADRS 寛解率（最大の解析対象集団、LOCF、ロジスティック回帰分析）

投与群	n	寛解例数（%）	オッズ比	95%信頼区間	p 値
プラセボ群	161	34 (21.1)	-	-	-
ボルチオキセチン 10mg 群	165	53 (32.1)	1.839	1.107, 3.054	0.0186
ボルチオキセチン 20mg 群	162	50 (30.9)	1.700	1.020, 2.834	0.0418

v）HAM-D17 合計スコア（副次評価項目）

投与 8 週時点（LOCF）における HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量では、ボルチオキセチン 10 及び 20mg 群とプラセボ群の最小二乗平均値の投与群間差の点推定値は、それぞれ-1.81 及び-1.79 であり、ボルチオキセチン 10 及び 20mg 群でプラセボ群に対して統計学的に有意な差がみられた。

■投与 8 週時点における HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量（最大の解析対象集団、LOCF、ANCOVA）

投与群	n	最小二乗平均値（標準誤差）	プラセボ群との最小二乗平均値の差		
			点推定値（標準誤差）	95%信頼区間	p 値
プラセボ群	153	-8.38 (0.541)	-	-	-
ボルチオキセチン 10mg 群	163	-10.19 (0.524)	-1.81 (0.753)	-3.290, -0.332	0.0165
ボルチオキセチン 20mg 群	158	-10.17 (0.532)	-1.79 (0.759)	-3.278, -0.295	0.0190

vi）CGI-I スコア（副次評価項目）

投与 8 週時点（LOCF）における CGI-I スコアでは、ボルチオキセチン 10 及び 20mg 群とプラセボ群の最小二乗平均値の投与群間差の点推定値は、それぞれ-0.36 及び-0.39 であり、ボルチオキセチン 10 及び 20mg 群でプラセボ群に対して統計学的に有意な差がみられた。

■投与 8 週時点における CGI-I スコアの解析結果（最大の解析対象集団、LOCF、ANCOVA）

投与群	n	最小二乗平均値（標準誤差）	プラセボ群との最小二乗平均値の差		
			点推定値（標準誤差）	95%信頼区間	p 値
プラセボ群	161	2.77 (0.085)	-	-	-
ボルチオキセチン 10mg 群	165	2.42 (0.084)	-0.36 (0.120)	-0.590, -0.121	0.0031
ボルチオキセチン 20mg 群	162	2.38 (0.085)	-0.39 (0.120)	-0.629, -0.158	0.0011

vii）CGI-S スコア（副次評価項目）

投与 8 週時点（LOCF）における CGI-S スコアでは、ボルチオキセチン 10 及び 20mg 群とプラセボ群の最小二乗平均値の投与群間差の点推定値は、それぞれ-0.23 及び-0.29 であり、ボルチオキセチン 20mg 群でプラセボ群に対して統計学的に有意な差がみられた。

■投与 8 週時点における CGI-S スコアのベースラインからの変化量
（最大の解析対象集団、LOCF、ANCOVA）

投与群	n	最小二乗平均値（標準誤差）	プラセボ群との最小二乗平均値の差		
			点推定値（標準誤差）	95%信頼区間	p 値
プラセボ群	161	-1.19 (0.088)	-	-	-
ボルチオキセチン 10mg 群	165	-1.42 (0.087)	-0.23 (0.123)	-0.474, 0.011	0.0609
ボルチオキセチン 20mg 群	162	-1.48 (0.087)	-0.29 (0.124)	-0.537, -0.051	0.0179

viii）SDS 合計スコアのベースラインからの変化量（副次評価項目）

投与 8 週時点（LOCF）における SDS 合計スコアのベースラインからの変化量では、ボルチオキセチン 10 及び 20mg 群とプラセボ群の最小二乗平均値の投与群間差の点推定値は、それぞれ-1.34 及び-1.57 であり、ボルチオキセチン 10 及び 20mg 群でプラセボ群に対して統計学的に有意な差がみられた。

■投与 8 週時点における SDS 合計スコアのベースラインからの変化量
（最大の解析対象集団、LOCF、ANCOVA）

投与群	n	最小二乗平均値（標準誤差）	プラセボ群との最小二乗平均値の差		
			点推定値（標準誤差）	95%信頼区間	p 値
プラセボ群	153	-2.85 (0.447)	-	-	-
ボルチオキセチン 10mg 群	163	-4.20 (0.432)	-1.34 (0.621)	-2.564, -0.122	0.0311
ボルチオキセチン 20mg 群	158	-4.43 (0.440)	-1.57 (0.628)	-2.807, -0.339	0.0126

ix）DSST スコアのベースラインからの変化量（副次評価項目）

投与 8 週時点（LOCF）における DSST スコアのベースラインからの変化量では、ボルチオキセチン 10 及び 20mg 群とプラセボ群の最小二乗平均値の投与群間差の点推定値は、それぞれ-0.79 及び-0.11 であり、ボルチオキセチン 10 及び 20mg 群でプラセボ群に対して統計学的に有意な差はみられなかった。

■投与 8 週時点における DSST スコアのベースラインからの変化量
（最大の解析対象集団、LOCF、ANCOVA）

投与群	n	最小二乗平均値（標準誤差）	プラセボ群との最小二乗平均値の差		
			点推定値（標準誤差）	95%信頼区間	p 値
プラセボ群	161	4.92 (0.632)	-	-	-
ボルチオキセチン 10mg 群	163	4.13 (0.628)	-0.79 (0.893)	-2.539, 0.968	0.3793
ボルチオキセチン 20mg 群	162	4.80 (0.629)	-0.11 (0.891)	-1.862, 1.641	0.9011

x）PDQ-5 スコアのベースラインからの変化量（副次評価項目）

投与 8 週時点（LOCF）における PDQ-5 スコアのベースラインからの変化量では、ボルチオキセチン 10 及び 20mg 群とプラセボ群の最小二乗平均値の投与群間差の点推定値は、それぞれ-0.87 及び-1.27 であり、ボルチオキセチン 10 及び 20mg 群でプラセボ群に対して統計学的に有意な差がみられた。

■投与 8 週時点における PDQ-5 スコアのベースラインからの変化量
（最大の解析対象集団、LOCF、ANCOVA）

投与群	n	最小二乗平均値（標準誤差）	プラセボ群との最小二乗平均値の差		
			点推定値（標準誤差）	95%信頼区間	p 値
プラセボ群	161	-1.41 (0.234)	-	-	-
ボルチオキセチン 10mg 群	165	-2.28 (0.231)	-0.87 (0.329)	-1.512, -0.218	0.0089
ボルチオキセチン 20mg 群	162	-2.69 (0.234)	-1.27 (0.332)	-1.922, -0.619	0.0001

c）安全性の結果

主な副作用（いずれかの群で発現頻度が 3%以上の副作用）は、プラセボ群、ボルチオキセチン 10mg 群、20mg 群でそれぞれ悪心が 1 例（0.6%）、20 例（12.1%）、25 例（15.3%）、嘔吐が 0 例（0%）、9 例（5.5%）、4 例（2.5%）、傾眠が 6 例（3.7%）、7 例（4.2%）、11 例（6.7%）、便秘が 2 例（1.2%）、1 例（0.6%）、5 例（3.1%）、下痢が 0 例（0%）、5 例（3.0%）、3 例（1.8%）、腹部不快感が 1 例（0.6%）、1 例（0.6%）、5 例（3.1%）、頭痛が 2 例（1.2%）、5 例（3.0%）、3 例（1.8%）であった。

投与中止に至った副作用は、プラセボ群で頭痛、アカシジア、睡眠発作が各 1 例、ボルチオキセチン 10mg 群で嘔吐が 3 例、頭痛、不眠症が各 1 例、ボルチオキセチン 20mg 群で嘔吐が 3 例、腹部不快感、悪心が各 1 例であった。

死亡例を含む重篤な副作用は、ボルチオキセチン 20mg 群の脳出血 1 例（死亡）であった。

発現時期別の有害事象の発現頻度は、1〜7 日ではプラセボ群、ボルチオキセチン 10mg 及び 20mg 群でそれぞれ 13.0%、24.8%、26.4%であった。それ以外の時期については、以下のとおりであった。

■発現時期別の有害事象の発現頻度

発現時期	プラセボ群（n＝161）		ボルチオキセチン 10mg 群（n＝165）		ボルチオキセチン 20mg 群（n＝163）	
	n	発現例数（%）	n	発現例数（%）	n	発現例数（%）
1〜7 日	161	21 (13.0)	165	41 (24.8)	163	43 (26.4)
8〜14 日	160	26 (16.3)	163	17 (10.4)	160	26 (16.3)
15〜28 日	157	20 (12.7)	160	19 (11.9)	157	18 (11.5)
29〜42 日	150	13 (8.7)	157	16 (10.2)	155	19 (12.3)
43〜56 日	148	13 (8.8)	155	11 (7.1)	152	18 (11.8)
57 日以降	24	3 (12.5)	21	2 (9.5)	25	0

③ 海外第Ⅲ相ベンラファキシンに対する非劣性試験（13926A 試験）（中国、韓国、台湾、タイ国際共同試験）［外国人データ］

目的	大うつ病性障害患者を対象として、ボルチオキセチン 10mg を 8 週間投与したときの MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量について、ベンラファキシン（150mg）に対する非劣性を検証する。
評価例数	443 例 （ボルチオキセチン 10mg 群 213 例、ベンラファキシン群 230 例）
試験デザイン	第Ⅲ相、多施設共同、無作為化、二重盲検、ベンラファキシン対照、固定用量、並行群間比較試験
主な選択基準	· DSM-IV-TR に基づく主診断が反復性の大うつ病性障害（反復性）である者。 · 18 歳以上 65 歳以下である者。（韓国は 19 歳以上） · 現在の大うつ病エピソードの持続期間が 3 ヵ月以上持続している者。 · MADRS 合計スコアが 26 以上、CGI-S スコアが 4 以上である者。　等
主な除外基準	· 現在のエピソードを含め、過去にベンラファキシンによる治療に反応しなかった者。 · DSM-IV-TR の診断基準による不安障害を有する者（MINI により評価する）。 · DSM-IV-TR により定義される躁病又は軽躁病エピソード、統合失調症及び他の精神病性障害（精神病性の特徴を伴う大うつ病、パーソナリティ障害、精神遅滞、器質性精神障害又は一般身体疾患による精神障害を含む）の合併又は既往を有する者。　等
投与方法・ 投与量・ 投与期間	二重盲検投与期間： ボルチオキセチン群ではボルチオキセチン 10mg を 8 週間投与した。 ベンラファキシン群では、75mg を 4 日間投与し、残りの二重盲検投与期間に 150mg を投与した。 二重盲検漸減投与期間：ボルチオキセチン群ではプラセボを投与した。 ベンラファキシン群では 75mg を投与した。いずれの投与群も二重盲検漸減投与期間は 1 週間とした。 いずれの期間も、ボルチオキセチン、ベンラファキシン又はプラセボは 1 日 1 回 1 錠を一定の時刻、可能であれば朝に経口投与した。 二重盲検投与期間 二重盲検漸減投与期間 ボルチオキセチン10mg プラセボ フォローアップ ベンラファキシン75mg ベンラファキシン150mg ベンラファキシン75mg 0週 無作為化 5日 8週 9週 12週 追跡調査
評価項目	主要評価項目： 投与 8 週時点における MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量 副次評価項目： 各評価時点における · MADRS 反応率及び寛解率 MADRS 合計スコアがベースラインから 50%以上減少した場合を「反応」と定義し、その患者の割合を「反応率」とする。 MADRS 合計スコアが 10 以下になった場合を「寛解」と定義し、その患者の割合を「寛解率」とする。 · MADRS 合計スコア、CGI-S スコア、HAM-A 合計スコア、SDS 合計スコア、 · CGI-I スコア　等
安全性	· 有害事象、臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査）、バイタルサイン、12 誘導心電図、体重及び身体所見

解析計画	主要評価項目： 最大の解析対象集団を対象として、投与8週時点（LOCF）における MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量について、投与群及び施設を固定効果、ベースラインの MADRS 合計スコアを共変量とした共分散分析（ANCOVA）モデルを適用し、ベンラファキシン群とボルチオキセチン 10mg 群の最小二乗平均値の投与群間差の点推定値及び両側 95%信頼区間を算出し、ベンラファキシン群とボルチオキセチン 10mg 群を比較した。分母の自由度は Kenward-Roger 近似法を用いて推定した。ベンラファキシン群とボルチオキセチン 10mg 群の最小二乗平均値の投与群間差について、両側 95%信頼区間の上限が非劣性マージンである＋2.5 を下回った場合に、ボルチオキセチン 10mg 群はベンラファキシン群に対して非劣性であるとした。 副次評価項目： 最大の解析対象集団を対象として、各評価時点（LOCF）における MADRS 合計スコア、HAM-A 合計スコア、CGI-S スコアのベースラインからの変化量及び CGI-I スコアについて、ANCOVA を適用し、ベンラファキシン群とボルチオキセチン 10mg 群の最小二乗平均値の投与群間差の点推定値及び両側 95%信頼区間を算出した。ANCOVA では、投与群及び施設を固定効果、ベースラインのスコアを共変量とした。CGI-I スコアの解析では、ベースライン時の CGI-S スコアをベースラインとした。各評価時点（LOCF）における MADRS 反応率及び MADRS 寛解率では、ベースラインのスコア及び投与群をモデルに含めたロジスティック回帰分析により、ベンラファキシン群に対するボルチオキセチン 10mg 群のオッズ比及び両側 95%信頼区間を算出した。　等

Q-LES-Q（SF）：Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire-Short form
HEA：Health economic assessment questionnaire

a）患者背景

治験薬投与集団

項目／分類		ボルチオキセチン 10mg 群（n＝211）	ベンラファキシン群（n＝226）	全体（n＝437）
性別	男性 女性	88 例（41.7%） 123 例（58.3%）	87 例（38.5%） 139 例（61.5%）	175 例（40.0%） 262 例（60.0%）
年齢（歳）		39.60±12.39	40.65±12.30	40.14±12.34
人種	アジア人	211 例（100%）	226 例（100%）	437 例（100%）
BMI（kg/m^2）		23.06±3.54	23.07±3.60	23.07±3.57

平均値±標準偏差

最大の解析集団

項目	ボルチオキセチン 10mg 群（n＝209）	ベンラファキシン群（n＝215）	全体（n＝424）
MADRS 合計スコア	32.27±4.64	32.29±4.49	32.28±4.56
HAM-A 合計スコア	20.58±7.28	21.12±6.97	20.85±7.12
CGI-S スコア	4.84±0.71	4.87±0.69	4.85±0.70

平均値±標準偏差

b）有効性の結果

i）MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量（主要評価項目）

投与 8 週時点（LOCF）における MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は、ボルチオキセチン 10mg 群では-19.36 及びベンラファキシン群では-18.16 であった。ボルチオキセチン 10mg 群とベンラファキシン群の最小二乗平均値の投与群間差（ボルチオキセチン 10mg 群－ベンラファキシン群）の点推定値は-1.20、95%信頼区間の上限は 0.63 であり、非劣性マージンである＋2.5 を下回ったことから、ボルチオキセチン 10mg 群のベンラファキシン群に対する非劣性が検証された。

■投与 8 週時点における MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量（最大の解析対象集団、LOCF、ANCOVA）

投与群	n	最小二乗平均値（標準誤差）	ベンラファキシン群との最小二乗平均値の差		
			点推定値（標準誤差）	95%信頼区間	p 値
ボルチオキセチン群	209	-19.36 (0.70)	-1.20 (0.93)	-3.03, 0.63	0.1989
ベンラファキシン群	215	-18.16 (0.68)	-	-	-

ii）MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量（副次評価項目）

各評価時点（LOCF）における MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量の解析結果は以下のとおりである。

■各評価時点における MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量（最大の解析対象集団、LOCF、ANCOVA）

評価時点	投与群	n	最小二乗平均値（標準誤差）	ベンラファキシン群との最小二乗平均値の差（95%信頼区間）	p 値
1 週	ボルチオキセチン群	208	-4.69 (0.35)	0.02 (-0.92, 0.95)	0.9708
	ベンラファキシン群	211	-4.70 (0.35)	-	-
2 週	ボルチオキセチン群	209	-9.68 (0.46)	-0.51 (-1.74, 0.71)	0.4093
	ベンラファキシン群	215	-9.16 (0.46)	-	-
4 週	ボルチオキセチン群	209	-14.32 (0.56)	-0.57 (-2.05, 0.91)	0.4479
	ベンラファキシン群	215	-13.75 (0.55)	-	-
6 週	ボルチオキセチン群	209	-16.99 (0.64)	-0.52 (-2.21, 1.16)	0.5416
	ベンラファキシン群	215	-16.47 (0.63)	-	-
8 週	ボルチオキセチン群	209	-19.36 (0.70)	-1.20 (-3.03, 0.63)	0.1989
	ベンラファキシン群	215	-18.16 (0.68)	-	-

iii）CGI-S スコアのベースラインからの変化量（副次評価項目）

投与 8 週時点（LOCF）における CGI-S スコアのベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は、ボルチオキセチン 10mg 群では-2.26 及びベンラファキシン群では-2.12 であった（p＝0.2282、最大の解析対象集団、LOCF、ANCOVA）。

iv）CGI-I スコア（副次評価項目）

投与 8 週時点（LOCF）における CGI-I スコア（最小二乗平均値）は、ボルチオキセチン 10mg 群では 1.99 及びベンラファキシン群では 2.14 であった（p＝0.1743、最大の解析対象集団、LOCF、ANCOVA）。

v）HAM-A 合計スコアのベースラインからの変化量（副次評価項目）

投与 8 週時点（LOCF）における HAM-A 合計スコアのベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は、ボルチオキセチン 10mg 群では-11.38 及びベンラファキシン群では-10.56 であった（p＝0.2065 最大の解析対象集団、LOCF、ANCOVA）。

vi）MADRS 反応率（副次評価項目）

投与 8 週時点（LOCF）における MADRS 反応率は、ボルチオキセチン 10mg 群では 66.5%及びベンラファキシン群では 61.4%であった。ベンラファキシン群に対するオッズ比は 1.25 であり、統計学的に有意ではなかった（p＝0.2716、最大の解析対象集団、LOCF、ロジスティック回帰分析）。

vii）MADRS 寛解率（副次評価項目）

投与 8 週時点（LOCF）における MADRS 寛解率は、ボルチオキセチン 10mg 群では 43.1%及びベンラファキシン群では 41.4%であった。ベンラファキシン群に対するオッズ比は 1.07 であり、統計学的に有意ではなかった（p＝0.7305、最大の解析対象集団、LOCF、ロジスティック回帰分析）。

viii）SDS 合計スコアのベースラインからの変化量（副次評価項目）

投与 8 週時点（LOCF）における SDS 合計スコアのベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は、ボルチオキセチン 10mg 群では-7.59 及びベンラファキシン群では-6.56 であった。

■投与 8 週時点における SDS 合計スコアのベースラインからの変化量
（最大の解析対象集団、LOCF、ANCOVA）

投与群	n	最小二乗平均値 （標準誤差）	ベンラファキシン群との 最小二乗平均値の差（95%信頼区間）	p 値
ボルチオキセチン群	171	-7.59 (0.61)	-1.03 (-2.58, 0.53)	0.1950
ベンラファキシン群	173	-6.56 (0.60)	-	-

c）安全性の結果

二重盲検投与期間に発現した有害事象の発現頻度は、ボルチオキセチン 10mg 群では 59.2%（125/211 例）及びベンラファキシン群では 67.7%（153/226 例）であった。

治験薬との因果関係が否定できないと判断された有害事象の発現頻度は、ボルチオキセチン 10mg 群では 50.2%（106/211 例）及びベンラファキシン群では 59.3%（134/226 例）であった。

重篤な有害事象の発現頻度は、ボルチオキセチン 10mg 群では 0.5%（1/211 例）及びベンラファキシン群では 3.1%（7/226 例）であった。

治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は、ボルチオキセチン 10mg 群の 1 例に発現した自殺企図及び他のボルチオキセチン 10mg 群の 1 例に発現したうつ病であった。

中止に至った有害事象の発現頻度は、ボルチオキセチン 10mg 群では 6.6%（14/211 例）及びベンラファキシン群では 13.7%（31/226 例）であった。

本試験において死亡例はみられなかった。

（承認時資料：2019 年 9 月）

④ 海外第Ⅲ相試験（REVIVE 試験）[4)]［外国人データ］

目的	選択的セロトニン再取り込み阻害薬（SSRI）/セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬（SNRI）単剤治療で効果不十分の大うつ病性障害患者を対象として、ボルチオキセチン 10～20mg/日及び agomelatine※25～50mg/日を可変用量で投与したときの有効性と忍容性を比較する。
評価例数	495 例（ボルチオキセチン 10～20mg 群 253 例、agomelatine 25～50mg 群 242 例）
試験デザイン	二重盲検、無作為化、可変用量、実薬対照試験
主な選択基準	· 18 歳以上 75 歳以下で DSM-IV-TR に基づく主診断が単一エピソード又は反復性の大うつ病性障害である者。 · 現在の大うつ病エピソードの持続期間が 12 ヵ月未満である者。 · スクリーニング及びベースライン来院時における MADRS 合計スコアが 22 以上かつ「外見に表出される悲しみ」のスコアが 3 以上である者。 · 適正（承認）用量と期間（6 週以上）の単剤治療に対して非反応又は一部反応とみなされたうつ症状を有する者。 · 現在の治療が効果不十分のため変更を希望し、治験責任医師に変更が認められた者。　等
主な除外基準	· agomelatine 又は過去にボルチオキセチンを使用し非反応であった者。 · DSM-IV-TR で定義される全般性不安障害又は社交不安障害以外に何らかの精神疾患を有する者。 · 過去 2 年以内に躁病又は軽躁病、統合失調症、その他の精神疾患（精神病性の特徴を伴う大うつ病を含む）、精神遅滞、器質性精神障害又は一般身体疾患による精神障害、物質乱用障害を有する者。 · 臨床的意義のある神経障害、神経変性疾患、人格障害を有する者。 · 治験責任医師により深刻な自殺のリスクを有すると判断された者かつ MADRS Item 10（自殺思考）のスコアが 5 以上である者又は 6 ヵ月以内に自殺を企図した者。　等
投与方法・投与量・投与期間	ボルチオキセチンを 1 週まで 10mg/日で投与し、1、2、3 及び 4 週時点で 20mg/日に増量可（4 週までは 10mg/日に減量可）、agomelatine を 2 週まで 25mg/日投与し、2、3 及び 4 週時点で 50mg/日に増量可（4 週までは 25mg/日に減量可）とした。 いずれも 4 週以降は用量を固定した。 前治療の SSRI 及び SNRI はベースライン測定の前の週に最小用量まで減量した。
評価項目	主要評価項目： 最大の解析対象集団における投与 8 週時点での MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量 副次評価項目： MADRS 寛解率　等
安全性	有害事象、臨床検査値（スクリーニング、4 週、8 週、12 週時点）、バイタルサイン、体重、心電図、身体所見

解析計画	主要評価項目： ボルチオキセチンの agomelatine に対する非劣性検証とそれに続けて行う優越性検証は投与群、投与週及び施設を固定効果、ベースライン値を共変量とし、治療と投与週及び MADRS 合計スコアと投与週の交互作用を組み込んだ MMRM 解析を用いる。無構造共分散構造は患者内誤差のモデル化に用い、推定方法は制限付き最尤推定法とする。非劣性の定義は投与 8 週時点における MADRS 合計スコアの両側 95%信頼区間の上限の差<2 点とする。主要評価項目及び比較対照が 1 つのため多重検定に対する調整は行わない。感度解析は LOCF を用いた最大の解析対象集団において、施設、投与群、ベースラインの MADRS 合計スコアを固定効果として組み込んだ共分散分析を用いる。 副次評価項目： ・ MADRS 合計スコア、HAM-A 合計スコア、CGI-S スコア、CGI-I スコア、SDS 合計スコア、EQ-5D overall health state スコア（VAS）、WLQ global productivity index/DFFS 合計スコア（MMRM、共分散分析、LOCF モデル） ・ 治療反応性（MADRS 合計スコアのベースラインからの改善率が 50%以上又は CGI-I≦2）、寛解率（MADRS 合計スコア≦10 又は CGI-S≦2）（ロジスティック回帰分析、投与群を固定因子、ベースラインのスコアを共変量）（最大の解析対象集団、LOCF） ・ 有効性評価項目（有意水準を 5%とする両側検定）

EQ-5D：EuroQol 5 Dimensions、
WLQ：Work Limitations Questionnaire
※国内未承認

agomelatine：国内未承認

a）患者背景

		ボルチオキセチン群 （n＝253）	agomelatine 群 （n＝242）
性別	男性 女性	58 例（27.9%） 195 例（77.1%）	67 例（27.7%） 175 例（72.3%）
年齢（歳）		47.0±12.4.	45.6±12.4
人種	白人 その他	252 例（99.6%） 1 例（0.4%）	242 例（100%） －
現在の大うつ病性エピソードの期間（週）		19±10	19±11
過去の大うつ病のエピソード数		1.9±2.2	1.7±1.9
MADRS 合計スコア		29.1±4.4	28.7±4.0
HAM-A 合計スコア		21.6±6.3	21.4±6.2
CGI-S スコア		4.4±0.6	4.4±0.6
SDS 合計スコア		19.2±5.3	19.3±5.3

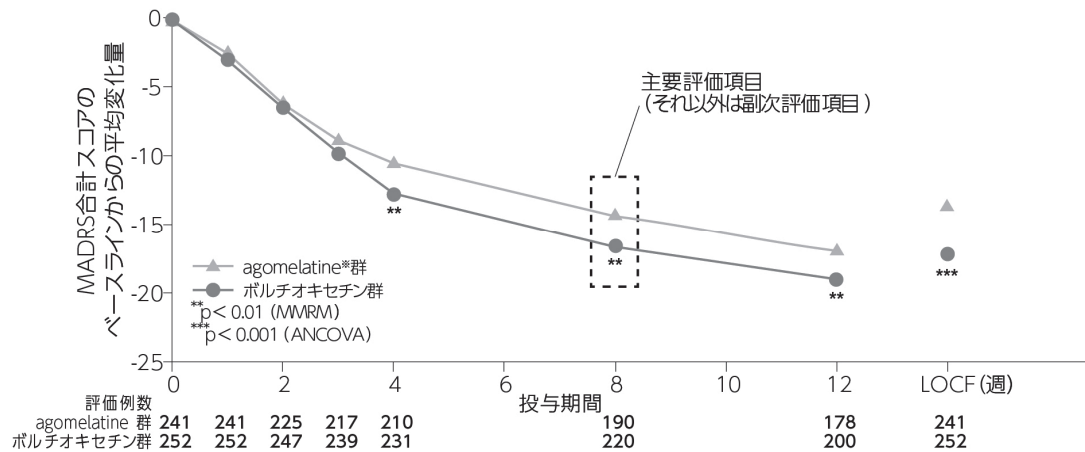
平均値±標準偏差

b）有効性の結果

i）MADRS 合計スコアの変化量（主要評価項目及び副次評価項目）

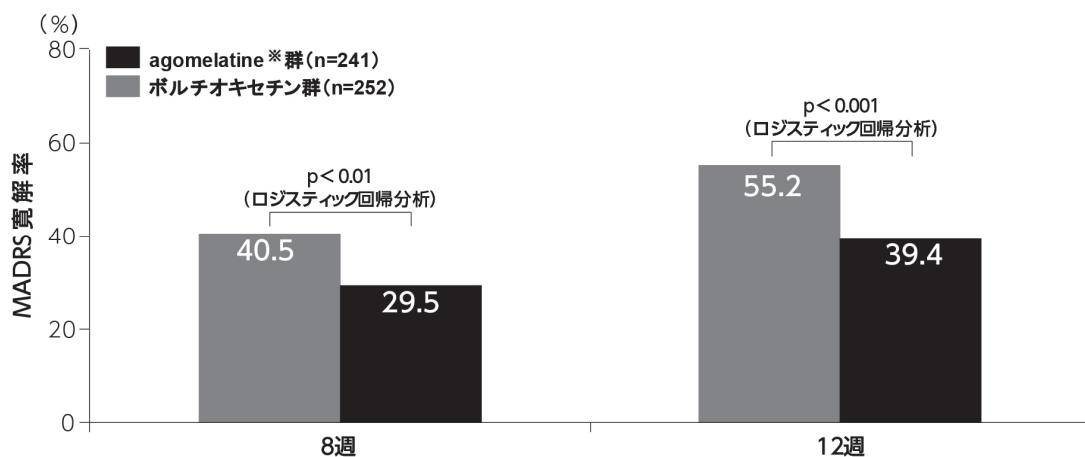
主要評価項目である投与 8 週時点における MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量は、ボルチオキセチン群-16.53、agomelatine 群-14.38 であった。agomelatine 群と比べてボルチオキセチン群で有意な MADRS 合計スコアの改善が認められた。

また、ボルチオキセチン群において、12 週にわたる MADRS 合計スコアの改善が認められた。

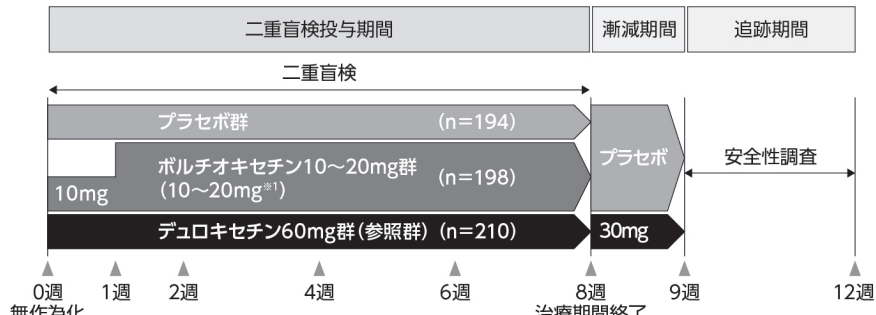
■MADRS 合計スコア平均変化量の推移（最大の解析対象集団）

※国内未承認

ii）MADRS 寛解率（副次評価項目）

MADRS 合計スコアが 10 点以下又は CGI-S スコアが 2 点以下を寛解と定義した際の投与 8 週時点及び 12 週時点における MADRS 寛解率は、それぞれ 40.5％及び 55.2％であり、agomelatine 群と比べて統計学的に有意であった。

■MADRS 寛解率（最大の解析対象集団、LOCF、ロジスティック回帰分析）

※国内未承認

c）安全性の結果

すべての有害事象の発現率はボルチオキセチン群で54.2%（137/253例）、agomelatine群で52.5%（127/242例）であった。

5%以上に発現した有害事象は、ボルチオキセチン群及び agomelatine 群でそれぞれ悪心が16.2%（41例）、9.1%（22例）、頭痛が10.3%（26例）、13.2%（32例）、浮動性めまいが7.1%（18例）、11.6%（28例）、傾眠が4%（10例）、7.9%（19例）であった。

投与中止に至った有害事象は、ボルチオキセチン群で15例、agomelatine群で23例であった。そのうち、いずれかの投与群で2例以上生じた投与中止に至った有害事象は、ボルチオキセチン群では、嘔吐（3例）・悪心（2例）、agomelatine群では、浮動性めまい（5例）・頭痛（2例）であった。

重篤な有害事象は、ボルチオキセチン群で3例（不安、抑うつ症状、末梢浮腫、穿通性潰瘍、乳がんが各々1例）あり、agomelatine群で4例（γ−グルタミントランスフェラーゼ上昇、不正子宮出血、入院措置が各々1例）であった。

agomelatine：国内未承認

⑤ 海外第Ⅲ相試験（CONNECT 試験）[5]［外国人データ］

目的	大うつ病性障害（MDD）で認知機能低下を有する患者を対象に、ボルチオキセチン 10～20mg/日の有効性及び安全性を検討する。
評価例数	602 例 （プラセボ群 194 例、ボルチオキセチン 10～20mg 群 198 例、デュロキセチン 60mg 群 210 例）
試験デザイン	多施設共同、第Ⅱ相、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、実薬参照、並行群間比較試験
主な選択基準	· 18～65 歳で、DSM-IV-TR の第 I 軸診断のみで MDD と診断された者。 · 反復性 MDD の経過中で、MINI で現在の大うつ病性エピソードが確認されており、現在の大うつ病性エピソードが 3 ヵ月以上継続している者。 · 過去の大うつ病性エピソードに対して薬物治療の経験がある者。 · スクリーニング時及びベースライン時の MADRS スコア≧26 の者。 · 主観的な認知機能障害の訴え（集中困難、思考力減退、新しいことを覚えたり、思い出したりすることが困難など）がある者。　等
主な除外基準	· ベースライン時の DSST スコア≧70 の者。 · 現在の大うつ病性エピソードが抵抗性であると治験実施医師に判断された者（最低 6 週間以上、2 種の推奨用量の抗うつ薬を投与済み）。 · 過去の大うつ病性エピソードに対して、デュロキセチンで適切に治療を行ったにも関わらず、反応性欠如の経験がある者。　等
投与方法・ 投与量・ 投与期間	対象患者を 1：1：1 の比率でプラセボ群、ボルチオキセチン 10～20mg 群（1～7 日目に 10mg 投与、以降 10～20mg を投与※1)）又は参照群としてデュロキセチン 60mg 群（60mg を投与※2)）に無作為に割り付けし、1 日 1 回、食事とは関係なく朝に経口投与した。投与期間は 8 週間とし、その後 1 週間の漸減期間を設けて、デュロキセチン 60mg 群には 30mg、ボルチオキセチン 10～20mg 群にはプラセボを投与した。 二重盲検投与期間　漸減期間　追跡期間 二重盲検 プラセボ群 (n=194) ボルチオキセチン10～20mg群 (10～20mg※1) (n=198)　10mg デュロキセチン60mg群（参照群）(n=210) プラセボ　30mg　安全性調査 0週 無作為化　1週　2週　4週　6週　8週 治療期間終了　9週　12週 ※1 投与 1 日目から 7 日目までは 10mg を投与し、7 日目以降は治験担当医師の判断により 10～20mg/日を投与した。 ※2 国内承認外の用法及び用量 治験薬の投与は、食事とは関係なく 1 日 1 回朝、8 週間継続投与し、9 週目の漸減期間にデュロキセチン 60mg 群はデュロキセチン 30mg を 1 週間投与した（他の 2 群はプラセボを投与）。
評価項目	主要評価項目： 投与 8 週時点の DSST スコアのベースラインからの変化量 主要副次評価項目： 投与 8 週時点の CGI-I スコア及び PDQ サブスコア（注意/集中及び計画/構成）のベースラインからの変化量 その他の副次評価項目： · 投与 8 週時点の MADRS 合計スコア及び DSST スコアのベースラインからの変化量を用いた認知機能への影響に関与する割合 その他の評価項目： · CGI-I スコアの推移（各評価時点） · 投与 8 週時点の UPSA 複合スコアのベースラインからの変化量 · 投与 8 週時点の WLQ スケールスコア算出に基づく生産性損失の割合　等

注意：デュロキセチンの承認された用法及び用量は「通常、成人には 1 日 1 回朝食後、デュロキセチンとして 40mg を経口投与する。投与は 1 日 20mg より開始し、1 週間以上の間隔を空けて 1 日用量として 20mg ずつ増量する。なお、効果不十分な場合には、1 日 60mg まで増量することができる。」である。

安全性	有害事象、臨床検査値、体重、C-SSRS　等
解析計画	主要評価項目： 投与 8 週時点の DSST スコアのベースラインからの変化量は最大の解析対象集団（FAS）を対象として投与群及びデータ蓄積施設を固定因子、DSST のベースライン値を共変量とした共分散分析を行った。 欠測値は多重代入法で処理した。ボルチオキセチン 10～20mg 群とプラセボ群の比較を主要解析とし、デュロキセチン 60mg 群とプラセボ群との比較も行った。 以下の評価項目についても主要評価項目と同様に解析した。 主要副次評価項目： PDQ サブスコアのうち、「注意/集中」は PDQ の項目 1, 5, 9, 13, 17 の合計スコアとして、「計画/構成」は PDQ の項目 4, 8, 12, 16, 20 の合計スコアとして集計した。投与 8 週時点における PDQ サブスコア（注意/集中及び計画/構成）のベースラインからの変化量及び CGI-I スコアは、FAS を対象として PDQ 又は CGI-S のベースライン値を共変量とした MMRM を行った。 その他の副次評価項目： · 投与 8 週時点の MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量は FAS を対象として MADRS のベースライン値を共変量とした MMRM を行った。 · 投与 8 週時点の MADRS 合計スコア及び DSST スコアのベースラインからの変化量を用いた認知機能への影響に関与する割合は、FAS を対象として最終評価時点の MADRS 合計スコア及び DSST スコアのベースラインからの変化量を内因性変数、治療群を外因性変数としたパス解析（直接的影響をみるために MADRS 合計スコアと各認知機能関連スコアを組み込んだ第 1 共分散分析モデルと間接的影響をみるために MADRS を組み込んだ第 2 共分散分析モデル）を行い、認知機能への直接的な影響（DSST）と間接的な影響（MADRS）の割合を算出した。 その他の評価項目： · 各評価時点の CGI-I スコアは FAS を対象として CGI-S のベースライン値を共変量とした MMRM を行った。 · UPSA 複合スコアは UPSA-VIM スコア（米国の患者）と UPSA-Brief スコア（欧州の患者）をそれぞれ得た後、合算した。投与 8 週時点の UPSA 複合スコアのベースラインからの変化量は FAS を対象として UPSA 複合スコアのベースライン値を共変量とした共分散分析（OC 法）を行った。 · 投与 8 週時点の WLQ スケールスコアのベースラインからの変化量は労働者及び FAS を対象として WLQ スケールスコアのベースライン値を共変量とした共分散分析（OC 法）を行った。また、生産性損失は次の式に基づいて算出した。 WLQ Index＝0.00048×WLQ_時間管理＋0.00036×WLQ_身体活動＋0.00096×WLQ_集中力・対人関係＋0.00106×WLQ_仕事の成果 WLQ 生産性損失スコア＝100×{1-exp(－WLQ Index)}

MINI：Mini-International Neuropsychiatric Interview
UPSA：University of California, San Diego performance-based skills assessment
WLQ：Working Limitation Questionnaire
FAS：Full Analysis Set
OC：Observed Case

a）患者背景

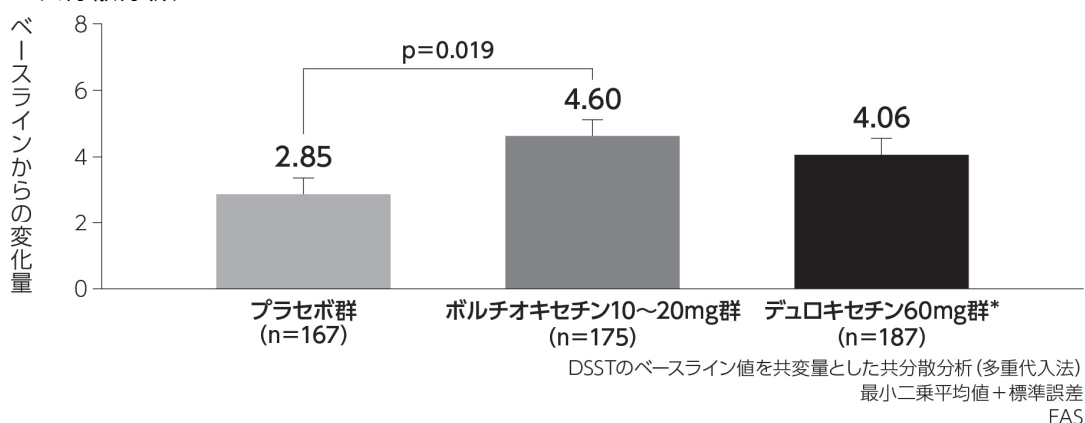
		プラセボ群	ボルチオキセチン 10～20mg 群 （n＝198）	デュロキセチン 60mg 群 （n＝210）
性別	男性 女性	75 例（38.7%） 119 例（61.3%）	63 例（31.8%） 135 例（68.2%）	72 例（34.3%） 138 例（65.7%）
年齢（歳）		45.0±12.1	44.2±12.2	45.7±11.5
人種	白人 黒人 アジア人 その他	171 例（88.1%） 20 例（10.3%） 1 例（0.5%） 2 例（1.0%）	169 例（85.4%） 28 例（14.1%） 1 例（0.5%） －	176 例（83.8%） 27 例（12.9%） 6 例（2.9%） 1 例（0.5%）
現在の大うつ病性エピソードの期間（週）		33.4±33.48	31.9±31.30	37.1±42.56
DSST スコア		43.5±12.1	42.3±11.7	43.4±12.1
CPFQ 合計スコア		30.2±4.5	29.5±5.3	29.3±4.9
PDQ 合計スコア		43.9±10.6	43.5±10.9	41.2±12.6
MADRS 合計スコア		31.9±3.8	31.4±3.9	31.7±3.8
CGI-S 合計スコア		4.6±0.6	4.6±0.6	4.6±0.6

平均値±標準偏差
CPFQ：Cognitive and Physical Functioning Questionnaire

b）有効性の結果

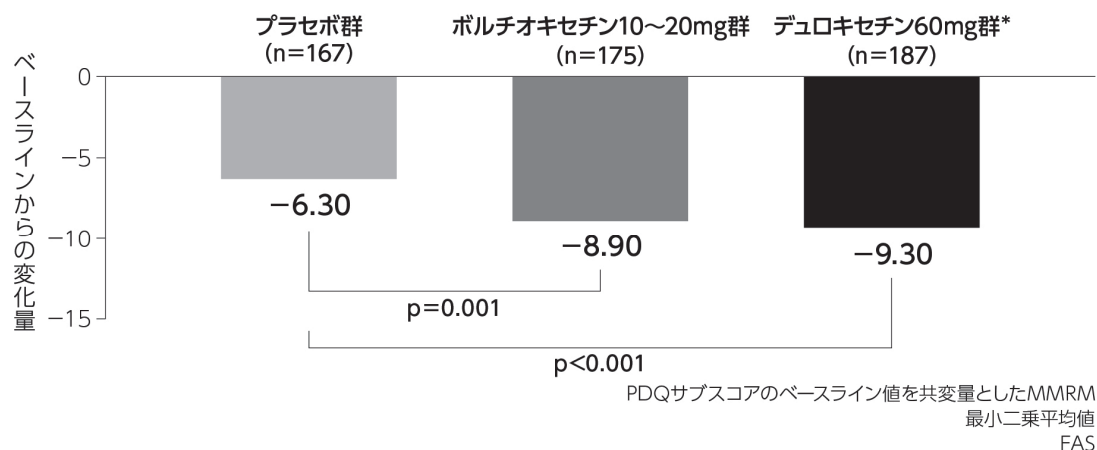
i）DSST スコアのベースラインからの変化量（主要評価項目）

主要評価項目である投与 8 週時点（多重代入法）における DSST スコアのベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は、プラセボ群 2.85、ボルチオキセチン 10～20mg 群 4.60、デュロキセチン 60mg 群 4.06 であった。

■投与 8 週時点における DSST スコアのベースラインからの変化量（最大の解析対象集団、OC、共分散分析）

＊ デュロキセチンは参照群であり、本結果は参照群と本剤との比較を示したものではない。

ⅱ）PDQ サブスコアのベースラインからの変化量（主要副次評価項目）

主要副次評価項目である投与 8 週時点（MMRM）における PDQ サブスコア（注意/集中及び計画/構成）のベースラインからの変化量（最小二重平均値）は、プラセボ群-6.30、ボルチオキセチン 10～20mg 群-8.90、デュロキセチン 60mg 群-9.30 であった。

■投与 8 週時点における PDQ サブスコアのベースラインからの変化量（最大の解析対象集団、MMRM）

* デュロキセチンは参照群であり、本結果は参照群と本剤との比較を示したものではない。

ⅲ）CGI-I スコアのベースラインからの変化量（主要副次評価項目及びその他の評価項目）

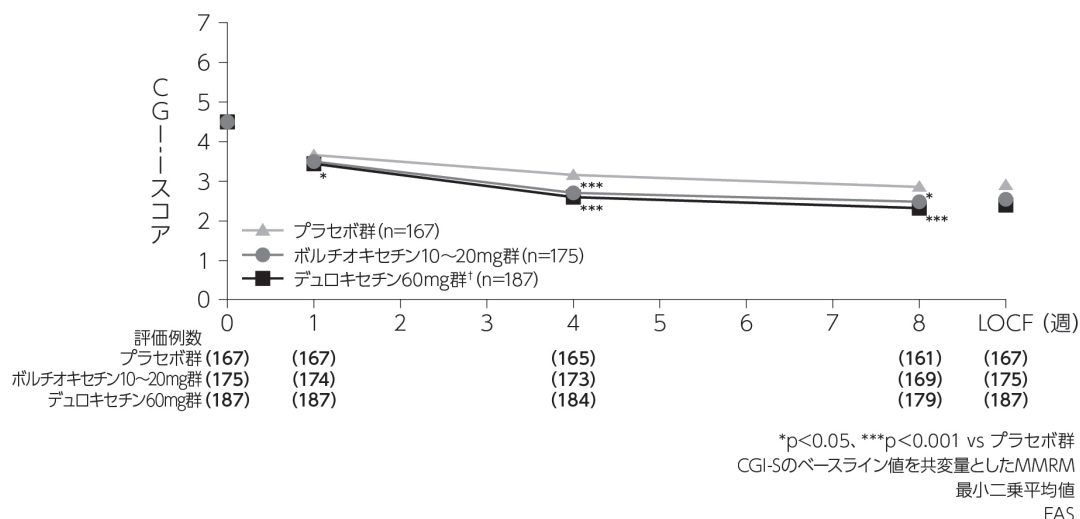
ボルチオキセチン 10～20mg 群の CGI-I スコア（最小二乗平均値）はプラセボ群に対して投与 4 週時点から有意に低下し、投与 8 週時点（主要副次評価項目）においても有意な低下が認められた。

■投与 8 週時点の CGI-I スコアのベースラインからの変化量（最大の解析対象集団、MMRM）

投与群	CGI-I スコアのベースラインからの変化量	p 値 (vs プラセボ群)
プラセボ群 n＝167	2.64±0.09	-
ボルチオキセチン 10～20mg 群 n＝175	2.35±0.09	p＜0.05
デュロキセチン 60mg 群* n＝187	2.24±0.08	p＜0.001

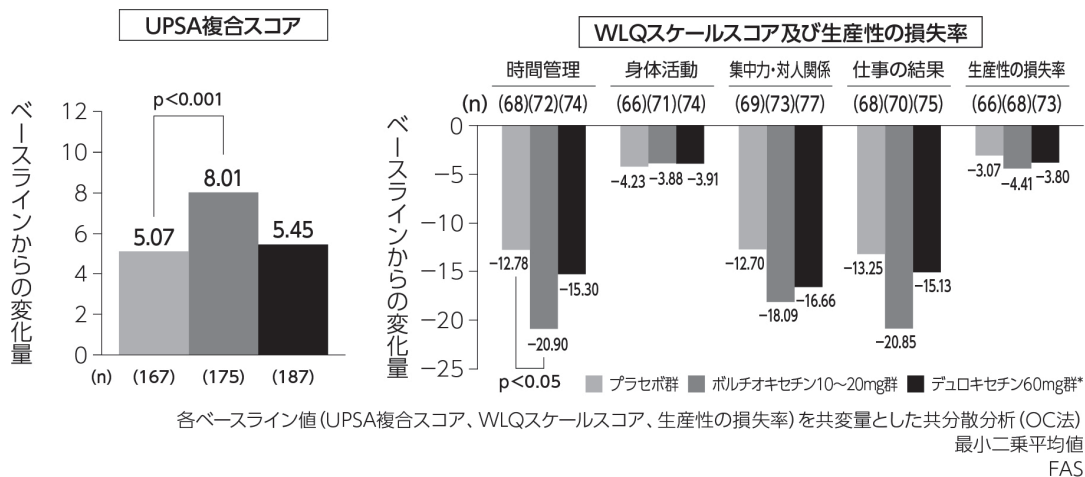
最小二乗平均値±標準誤差
CGI-S のベースライン値を共変量とした MMRM

* デュロキセチンは参照群であり、本結果は参照群と本剤との比較を示したものではない。

■CGI-I スコアの推移（最大の解析対象集団、LOCF、MMRM）

† デュロキセチンは参照群であり、本結果は参照群と本剤との比較を示したものではない。

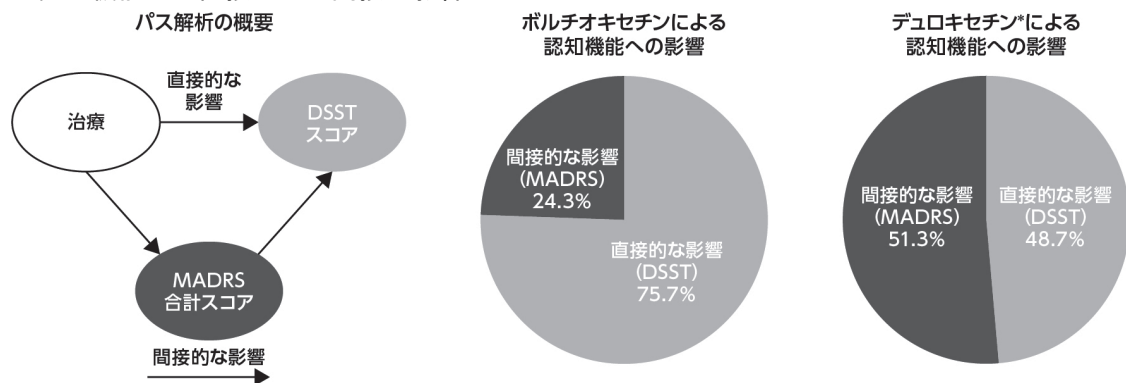
iv) UPSA 複合スコア及び WLQ スケールスコア、生産性の損失率のベースラインからの変化量（その他の評価項目）

その他の評価項目である投与 8 週時点における UPSA 複合スコア及び WLQ スケールスコア、生産性の損失率のベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は、以下のとおりであった。

■UPSA 複合スコア・WLQ スケールスコア・生産性の損失率のベースラインからの変化量（最大の解析対象集団、OC、共分散分析）

* デュロキセチンは参照群であり、本結果は参照群と本剤との比較を示したものではない。

v）認知機能への影響に関与する割合（その他の副次評価項目）

投与 8 週時点の MADRS 合計スコア及び DSST スコアのベースラインからの変化量を用いた認知機能への直接的又は間接的影響に関与する割合は以下のとおりであった。

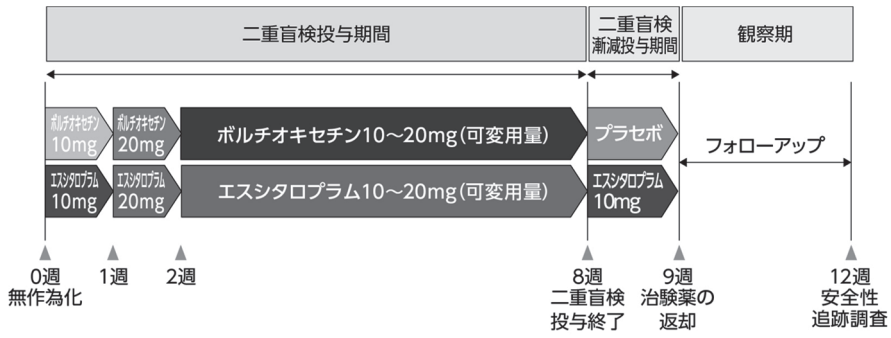
■認知機能への直接的又は間接的影響

＊ デュロキセチンは参照群であり、本結果は参照群と本剤との比較を示したものではない。

【解析方法】

最終評価時点の MADRS 合計スコア及び DSST スコアのベースラインからの変化量を内因性変数、治療群を外因性変数としたパス解析（直接的影響をみるために MADRS 合計スコアと各認知機能関連スコアを組み込んだ第 1 共分散分析モデルと間接的影響をみるために MADRS を組み込んだ第 2 共分散分析モデル）を行い、認知機能への直接的な影響（DSST）※と間接的な影響（MADRS）の割合を算出した。

※ 認知機能テストの一つである DSST スコアにより評価された。

c）安全性の結果

副作用は、プラセボ群では 54 例（28.3%）、ボルチオキセチン 10～20mg 群では 90 例（45.9%）、デュロキセチン 60mg 群では 107 例（51.7%）に発現した。

主な副作用（いずれかの群で発現頻度 5%以上）は、悪心がプラセボ群、ボルチオキセチン 10～20mg 群、デュロキセチン 60mg 群でそれぞれ 7 例（3.7%）、40 例（20.4%）、42 例（20.3%）であった。頭痛はプラセボ群、ボルチオキセチン 10～20mg 群、デュロキセチン 60mg 群でそれぞれ 12 例（6.3%）、12 例（6.1%）、22 例（10.6%）であった。下痢はプラセボ群、ボルチオキセチン 10～20mg 群、デュロキセチン 60mg 群でそれぞれ 4 例（2.1%）、11 例（5.6%）、5 例（2.4%）であった。口内乾燥はプラセボ群、ボルチオキセチン 10～20mg 群、デュロキセチン 60mg 群でそれぞれ 9 例（4.7%）、6 例（3.1%）、16 例（7.7%）であった。食欲減退はプラセボ群、ボルチオキセチン 10～20mg 群、デュロキセチン 60mg 群でそれぞれ 1 例（0.5%）、3 例（1.5%）、11 例（5.3%）であった。

投与中止に至った有害事象は、プラセボ群ではうつ病 4 例、消化不良、心拍数増加、パニック発作、自殺念慮（各 1 例）であった。ボルチオキセチン 10～20mg 群では悪心 2 例、動悸、下痢、鼓腸、嘔吐、疲労、びくびく感、自殺念慮、不安、不快気分（各 1 例）であった。デュロキセチン 60mg 群では疲労 3 例、悪心 2 例、耳鳴、消化不良、口内乾燥、無力症、悪寒、頭蓋脳損傷、硬膜下血腫、食欲減退、頭痛、不安、アルコール乱用、無感情、抑うつ気分、幻聴、蕁麻疹、多汗症（各 1 例）であった。

重篤な有害事象は、プラセボ群でうつ病、急性心筋梗塞（各 1 例）、ボルチオキセチン 10～20mg 群で自殺企図 1 例、デュロキセチン 60mg 群で頭蓋脳損傷・硬膜下血腫 1 例（同一例）であった。本試験において死亡例はみられなかった。

⑥ 性機能障害に対する影響検討試験（318 試験）［外国人データ］

目的	大うつ病性障害に対する十分な治療を受けており、SSRI に起因する性機能障害が発現した患者を対象として、可変用量（10 又は 20mg）のボルチオキセチンを 8 週間投与したときの性機能障害に対する影響を、エスシタロプラムを対照として評価する。
評価例数	447 例 （ボルチオキセチン群：225 例、エスシタロプラム群：222 例）
試験デザイン	第Ⅲ相、多施設共同、無作為化、二重盲検、エスシタロプラム対照、可変用量、並行群間比較試験
主な選択基準	· DSM-IV-TR に基づく主診断が大うつ病性障害と診断され、スクリーニング時まで 8 週間以上 SSRI（citalopram※、パロキセチン又はセルトラリン）の単剤療法を受けている者。 · 年齢が 18 歳以上 55 歳以下の男女。 · SSRI（citalopram、パロキセチン又はセルトラリン）の単剤療法に起因すると考えられる性機能障害が発現し、薬剤を変更することが適切であると治験責任医師又は治験分担医師が判断した者。 · スクリーニング時及びベースライン時の CGI-S のスコアが 3 以下である者。 · スクリーニング時及びベースライン時の CSFQ-14 合計スコアが 47 以下の男性、又は 41 以下の女性。 · 大うつ病エピソードの発現、又は SSRI 単剤の投与以前、2 週に 1 度以上の頻度で性的にアクティブな状態であった者。　等
主な除外基準	· SSRI 治療又は現在の大うつ病エピソード以外の他の要因（糖尿病や高血圧などの内科的疾患、他の薬剤、生殖器の器質的障害、アルコール依存症等）と関連する性機能障害を有する者。 · スクリーニング時から過去 8 週間以内に、精神安定剤（抗けいれん薬を含む）、抗精神病薬又は抗うつ薬（citalopram、パロキセチン又はセルトラリンの単剤療法を除く）の投与を受けた者。 · スクリーニング時から過去 6 ヵ月以内に電気けいれん療法、迷走神経刺激療法又は経頭蓋反復磁気刺激を受けた者。 · スクリーニング時から過去 6 ヵ月以内に認知行動療法又は組織的心理療法を受けた者、又は試験期間中にこれらの療法を開始する予定のある者。　等

投与方法・投与量及び投与期間	二重盲検投与期間： ボルチオキセチン又はエスシタロプラムを 8 週間投与した。第 1 週目はボルチオキセチン 10mg 又はエスシタロプラム 10mg を投与し、1 週目の来院時にそれぞれ 20mg に増量した。また、応答性及び忍容性に基づく治験責任医師の判断により、2、4 及び 6 週目の来院時に増量又は減量を可としたが、上限はすべて 20mg とした。※1 二重盲検漸減投与期間： ボルチオキセチン群ではプラセボを 1 週間投与した。エスシタロプラム群ではエスシタロプラム 10mg を投与した。※1 二重盲検投与期間　二重盲検漸減投与期間　観察期 ボルチオキセチン 10mg　ボルチオキセチン 20mg　ボルチオキセチン10～20mg(可変用量)　プラセボ　フォローアップ エスシタロプラム 10mg　エスシタロプラム 20mg　エスシタロプラム10～20mg(可変用量)　エスシタロプラム 10mg 0週 無作為化　1週　2週　8週 二重盲検投与終了　9週 治験薬の返却　12週 安全性追跡調査 ※1 いずれの期間も治験薬は 1 日 1 回 1 錠を一定の時刻、可能であれば朝に経口投与した。なお、食前又は食後のいずれの服用も可とした。
評価項目	主要評価項目： 投与 8 週時点における Changes in Sexual Functioning Questionnaire Short-form（CSFQ-14）合計スコアのベースラインからの変化量 副次評価項目： ・ 各評価時点における CSFQ-14 合計スコアのベースラインからの変化量 ・ ベースライン時における CSFQ-14 合計スコアが異常（女性 : 41 以下、男性 : 47 以下）であり、各評価時点における CSFQ-14 合計スコアが正常（女性 : 42 以上、男性 : 48 以上）となった被験者の割合　等
安全性	有害事象、バイタルサイン、12 誘導心電図、臨床検査、体重及び身体所見
解析計画	主要評価項目： 最大の解析対象集団を対象として、投与 8 週時点における CSFQ-14 合計スコアのベースラインからの変化量について、経時測定データに対する混合効果モデル（MMRM）を適用し、投与群ごとに最小二乗平均値を算出した。エスシタロプラム群とボルチオキセチン群の最小二乗平均値の投与群間差の点推定値及び両側 95%信頼区間を算出した。 MMRM では、投与群、施設、評価時点、投与群と評価時点の交互作用を固定効果、CSFQ-14 合計スコアのベースライン値と評価時点の交互作用を共変量とし、共分散構造は無構造を指定した。 副次評価項目： 最大の解析対象集団を対象として、 ・ 各評価時点における CSFQ-14 合計スコアのベースラインからの変化量について、主要評価項目と同様に解析した。 ・ 各評価時点（LOCF）における CSFQ-14 合計スコアが正常範囲となった被験者の割合について、ベースライン値と投与群で調整したロジスティック回帰分析により解析した。　等

※citalopram：国内未承認

a）患者背景

		ボルチオキセチン群 （n＝225）	エスシタロプラム群 （n＝222）	全体 （n＝447）
性別	男性 女性	97 例（43.1%） 128 例（56.9%）	112 例（50.5%） 110 例（49.5%）	234 例（52.3%） 213 例（47.7%）
年齢（歳）		39.3±9.96	40.2±10.01	39.8±9.98
年齢カテゴリ	41 歳以下	122 例（54.2%）	112 例（50.5%）	234 例（52.3%）
	42 歳以上	103 例（45.8%）	110 例（49.5%）	213 例（47.7%）
BMI（kg/m^2）		27.54±4.352	27.90±4.440	27.72±4.395
CSFQ-14 合計スコア	n	220 36.5±5.81	216 36.3±5.62	436 36.4±5.71
MADRS 合計スコア	n	224 7.9±6.28	221 8.3±6.53	445 8.1±6.40
CGI-S スコア	n	224 2.0±0.81	221 2.0±0.84	445 2.0±0.82

平均値±標準偏差

b）有効性の結果

ⅰ）投与 8 週時点における CSFQ-14 合計スコアのベースラインからの変化量（主要評価項目）

投与 8 週時点における CSFQ-14 合計スコアのベースラインからの変化量は、ボルチオキセチン群では 8.8、エスシタロプラム群では 6.6 であった。ボルチオキセチン群とエスシタロプラム群の最小二乗平均値の投与群間差（ボルチオキセチン群－エスシタロプラム群）の点推定値は 2.2 であり、統計学的に有意な差が認められた。

■投与 8 週時点における CSFQ-14 合計スコアのベースラインからの変化量（最大の解析対象集団、MMRM）

投与群	n	最小二乗平均値 （標準誤差）	エスシタロプラム群との最小二乗平均値の差		
			点推定値（標準誤差）	95%信頼区間	p 値
ボルチオキセチン群	165	8.8 (0.6)	2.2 (0.90)	0.48, 4.02	0.013
エスシタロプラム群	173	6.6 (0.64)	-	-	-

ⅱ）各評価時点における CSFQ-14 合計スコアのベースラインからの変化量（副次評価項目）

各評価時点における CSFQ-14 合計スコアのベースラインからの変化量は以下のとおりであり、投与 4 及び 8 週時点のボルチオキセチン群では、エスシタロプラム群と比べて統計学的に有意な差がみられた。

■各評価時点における CSFQ-14 合計スコアのベースラインからの変化量（最大の解析対象集団、MMRM）

評価 時点	投与群	n	最小二乗平均値 （標準誤差）	エスシタロプラム群との 最小二乗平均値の差（95%信頼区間）	p 値
1 週	ボルチオキセチン群	213	2.5 (0.39)	0.3 (-0.78, 1.37)	0.593
	エスシタロプラム群	206	2.2 (0.40)	-	-
2 週	ボルチオキセチン群	203	4.9 (0.46)	1.1 (-0.15, 2.38)	0.084
	エスシタロプラム群	200	3.7 (0.47)	-	-
4 週	ボルチオキセチン群	187	7.0 (0.55)	2.2 (0.71, 3.73)	0.004
	エスシタロプラム群	188	4.8 (0.55)	-	-
6 週	ボルチオキセチン群	175	8.0 (0.59)	1.6 (-0.04, 3.23)	0.057
	エスシタロプラム群	176	6.4 (0.64)	-	-
8 週	ボルチオキセチン群	165	8.8 (0.64)	2.2 (0.48, 4.02)	0.013
	エスシタロプラム群	173	6.6 (0.64)	-	-

ⅲ）各評価時点におけるCSFQ-14合計スコアが正常範囲となった被験者の割合（副次評価項目）

各評価時点（LOCF）における CSFQ-14 合計スコアが正常範囲となった被験者の割合は以下のとおりであり、すべての評価時点でボルチオキセチン群のエスシタロプラム群に対するオッズ比は統計学的に有意ではなかった。

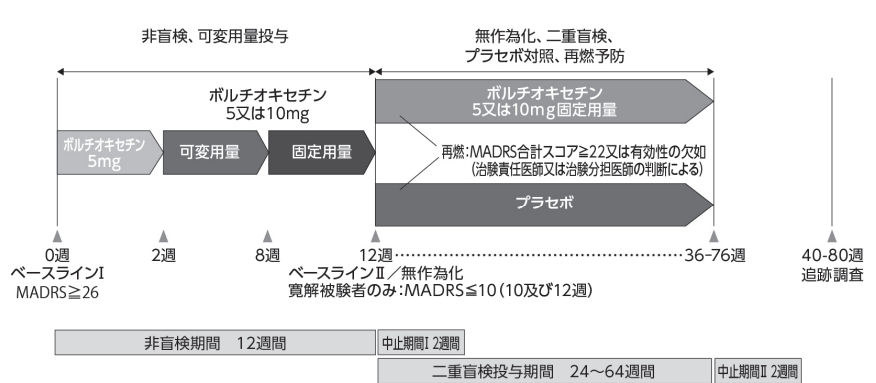
■各評価時点におけるCSFQ-14合計スコアが正常範囲となった被験者の割合（最大の解析対象集団、LOCF、ロジスティック回帰分析）

評価時点	投与群	n	CSFQ-14 合計スコアが正常範囲である被験者（%）	オッズ比（95%信頼区間）	p 値
1 週	ボルチオキセチン群	213	48 (22.5)	1.3445 (0.8126, 2.2244)	0.249
	エスシタロプラム群	205	36 (17.6)	-	-
2 週	ボルチオキセチン群	217	81 (37.3)	1.3535 (0.8887, 2.0614)	0.158
	エスシタロプラム群	206	63 (30.6)	-	-
4 週	ボルチオキセチン群	217	93 (42.9)	1.0753 (0.7212, 1.6033)	0.722
	エスシタロプラム群	206	84 (40.8)	-	-
6 週	ボルチオキセチン群	217	112 (51.6)	1.2979 (0.8728, 1.9301)	0.198
	エスシタロプラム群	206	93 (45.1)	-	-
8 週	ボルチオキセチン群	217	113 (52.1)	1.3735 (0.9283, 2.0322)	0.112
	エスシタロプラム群	206	91 (44.2)	-	-

c）安全性の結果

有害事象の発現頻度は、ボルチオキセチン群では 65.2%（146/224 例）及びエスシタロプラム群では 62.0%（137/221 例）であった。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現頻度は、ボルチオキセチン群では 53.6%（120/224 例）及びエスシタロプラム群では 47.1%（104/221 例）であった。

有害事象の程度は、ほとんどが軽度又は中等度であった。高度の有害事象の発現頻度は、ボルチオキセチン群では 2.7%（6/224 例）及びエスシタロプラム群では 3.2%（7/221 例）であった。

死亡例はみられなかった。重篤な有害事象の発現頻度は、ボルチオキセチン群では 1.3%（3/224 例）及びエスシタロプラム群では 0.5%（1/221 例）であった。

治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は、ボルチオキセチン群の 1 例に発現した腎結石症及びエスシタロプラム群の 1 例に発現した腸間膜静脈血栓症であった。

中止に至った有害事象の発現頻度は、ボルチオキセチン群では 9.4%（21/224 例）及びエスシタロプラム群では 6.3%（14/221 例）であった。

（承認時資料：2019 年 9 月）

⑦ 海外第Ⅲ相再燃予防試験（11985A 試験）［外国人データ］

目的	大うつ病性障害患者を対象として、ボルチオキセチン（5 及び 10mg）を投与したときの大うつ病性障害の再燃に対する予防効果を評価する。
評価例数	非盲検期：639 例 二重盲検期：400 例（プラセボ群：194 例、ボルチオキセチン群：206 例）
試験デザイン	第Ⅲ相、多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、再燃予防試験
主な選択基準	· DSM-IV-TR に基づく主診断が反復性の大うつ病性障害である者。 · 18 歳以上 75 歳以下である者。 · 現在の大うつ病エピソードのが 3 ヵ月以上持続している者。 · 現在のエピソード以前に 1 回以上の大うつ病エピソードがあった者。 · MADRS 合計スコアが 26 以上である者。　等
主な除外基準	· DSM-IV-TR により定義される大うつ病性障害以外の精神疾患を有する者。 · DSM-IV-TR により定義される躁病又は軽躁病エピソード、統合失調症及び他の精神病性障害（精神病性の特徴を伴う大うつ病、精神遅滞、器質性精神障害、又は一般身体疾患を示すことによる精神障害を含む）の合併又は既往を有する者。 · 治験責任医師又は治験分担医師により、適切な抗うつ薬 2 剤を 6 週間以上投与しても、うつ症状に効果がみられなかったと判断された者。　等
投与方法・投与量及び投与期間	非盲検期：Week1～2 はボルチオキセチン 5mg を投与した。Week3～8 は治験責任医師又は治験分担医師の判断によりボルチオキセチン 5 又は 10mg を可変用量で投与した。Week9～12 はボルチオキセチン 5 又は 10mg の固定用量で投与した。※1 二重盲検期：プラセボ、ボルチオキセチン 5 又は 10mg（非盲検期に決定した固定用量と同一用量）を最長 64 週間継続投与した。※1 非盲検、可変用量投与 無作為化、二重盲検、プラセボ対照、再燃予防 ボルチオキセチン 5又は10mg ボルチオキセチン 5mg 可変用量 固定用量 ボルチオキセチン 5又は10mg固定用量 再燃：MADRS合計スコア≧22又は有効性の欠如（治験責任医師又は治験分担医師の判断による） プラセボ 0週 ベースラインⅠ MADRS≧26 2週 8週 12週 ベースラインⅡ／無作為化 寛解被験者のみ：MADRS≦10（10及び12週） 36-76週 40-80週 追跡調査 非盲検期間　12週間 中止期間Ⅰ 2週間 二重盲検投与期間　24～64週間 中止期間Ⅱ 2週間 ※1 いずれの期間も治験薬は 1 日 1 回 1 錠を一定の時刻、可能であれば朝に経口投与した。なお、食前又は食後のいずれの服用も可とした。

注意：本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはボルチオキセチンとして 10mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態により 1 日 20mg を超えない範囲で適宜増減するが、増量は 1 週間以上の間隔をあけて行うこと。」である。

本ページには、国内承認外の用法及び用量を含む。

評価項目	主要評価項目： 二重盲検投与期間の開始後 24 週以内に大うつ病性障害が再燃するまでの時間（再燃とは、MADRS 合計スコアが 22 以上又は治験責任医師又は治験分担医師により有効性の欠如と判断された場合と定義する） 副次評価項目： MADRS 合計スコア、HAM-D17 合計スコア、MADRS 反応率、MADRS 寛解率、CGI-S スコア、CGI-I スコア、HAM-A 合計スコア、SDS 合計スコア　等 反応とは、MADRS 合計スコアもしくは HAM-D17 合計スコアがベースラインⅠから 50%以上減少した場合又は CGI スコアが 2 以下となった場合と定義する。 寛解とは、MADRS 合計スコアが 10 以下、HAM-D17 合計スコアが 7 以下又は CGI-S スコアが 2 以下となった場合と定義する。
安全性	有害事象、臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査）、バイタルサイン、体重、12 誘導心電図及び身体所見
解析計画	主要評価項目： 最大の解析対象集団を対象として、二重盲検投与期間の開始後 24 週以内に大うつ病性障害が再燃するまでの時間について、Cox の比例ハザードモデルにより、ボルチオキセチン群に対するプラセボ群のハザード比及び両側 95%信頼区間を算出した。また、Kaplan-Meier 曲線を作成した。 再燃するまでの時間：(再燃した日－ベースラインⅡ/無作為化日）＋１日 副次評価項目： 非盲検期間の解析では、治験薬投与集団を対象として、観測値（OC）データを用いて MADRS 合計スコアのベースラインⅠからの変化量、HAM-D17 合計スコアのベースラインⅠからの変化量、MADRS 反応率、MADRS 寛解率、CGI-S スコアのベースラインⅠからの変化量、CGI-I スコア、SDS 合計スコアのベースラインⅠからの変化量及び HAM-A 合計スコアのベースラインⅠからの変化量について、要約統計量を算出した。 二重盲検投与期間の解析では、最大の解析対象集団を対象として、OC データを用いて MADRS 合計スコアのベースラインⅠ/ベースラインⅡからの変化量、HAM-D17 合計スコアのベースラインⅠ/ベースラインⅡからの変化量、CGI-S スコアのベースラインⅠ/ベースラインⅡからの変化量、SDS 合計スコアのベースラインⅠ/ベースラインⅡからの変化量及び HAM-A 合計スコアのベースラインⅠ/ベースラインⅡからの変化量について、共分散分析（ANCOVA）モデルを適用し、投与群ごとの要約統計量を算出し、プラセボ群とボルチオキセチン各投与群の最小二乗平均値の投与群間差の点推定値及び両側 95%信頼区間を算出した。ANCOVA では、各ベースライン及び施設で調整した。また、CGI-I スコアの ANCOVA による解析では、ベースラインⅡ時の CGI-S スコアを用いて調整した。MADRS 反応率及び MADRS 寛解率は、ボルチオキセチン各投与群とプラセボ群との差を χ 二乗検定により解析した。　等

注意：本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはボルチオキセチンとして 10mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態により 1 日 20mg を超えない範囲で適宜増減するが、増量は 1 週間以上の間隔をあけて行うこと。」である。

a）患者背景

■非盲検期間

（治験薬投与集団）

		ボルチオキセチン群 n＝639
性別	男性 女性	242 例（37.9%） 397 例（62.1%）
年齢（歳）		44.6±12.4
人種	白人 黒人 アジア人 その他	500 例（78.2%） 13 例（2.0%） 120 例（18.8%） 6 例（0.9%）
BMI（kg/m^2）		26.4±5.7
エピソードのタイプ	単一性 反復性	0 639 例（100%）
MADRS 合計スコア		32.3±4.1
HAM-D17 合計スコア		22.8±4.5
HAM-A 合計スコア		22.6±6.6

平均値±標準偏差

■二重盲検投与期間

（最大の解析対象集団）

		プラセボ群 n＝192	ボルチオキセチン群 n＝204
性別	男性 女性	72 例（37.5%） 120 例（62.5%）	74 例（36.3%） 130 例（63.7%）
年齢（歳）		45.1±12.1	44.8±12.4
人種	白人 黒人 アジア人 その他	154 例（80.2%） 2 例（1.0%） 34 例（17.7%） 2 例（1.0%）	165 例（80.9%） 4 例（2.0%） 32 例（15.7%） 3 例（1.5%）
BMI（kg/m^2）		27.0±6.3	26.1±5.3
エピソードのタイプ	単一性 反復性	0 192 例（100%）	0 204 例（100%）

平均値±標準偏差

注意：本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはボルチオキセチンとして 10mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態により 1 日 20mg を超えない範囲で適宜増減するが、増量は 1 週間以上の間隔をあけて行うこと。」である。

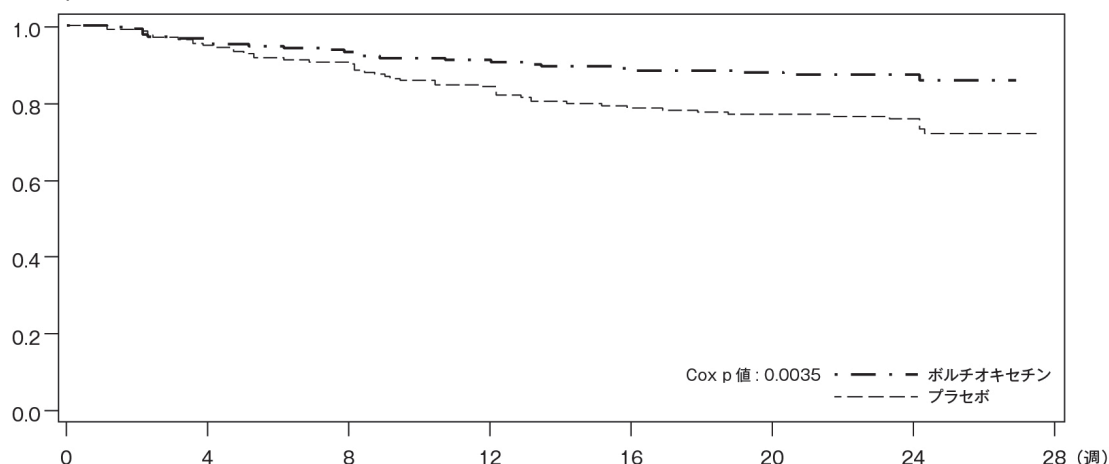
b) 有効性の結果

i) 投与開始後 24 週以内に大うつ病性障害が再燃した被験者の割合（最大の解析対象集団、Cox の比例ハザードモデル）（主要評価項目）

二重盲検投与期間の投与開始後 24 週以内に、プラセボ群では 26.0%、ボルチオキセチン群では 13.2%が大うつ病性障害を再燃した。投与 24 週以内に大うつ病性障害が再燃するまでの期間について、プラセボ群と比較してボルチオキセチン群で統計的学に有意な差がみられた。ハザード比は 2.01 であり、プラセボ群における再燃リスクは、ボルチオキセチン群に比べて約 2 倍であった。大うつ病性障害が再燃するまでの時間の Kaplan-Meier 曲線において、投与 4 週時点以降、プラセボ群とボルチオキセチン群の差は以下のとおりであった。

■二重盲検投与期間の投与開始後 24 週以内に大うつ病性障害が再燃した被験者の割合（最大の解析対象集団、Cox の比例ハザードモデル）

	n	再燃した被検者数（%）	ハザード比	95%信頼区間	p 値
プラセボ群	192	50 (26.0)	2.01	1.26, 3.21	0.0035
ボルチオキセチン群	204	27 (13.2)	-	-	-
全体	396	77 (19.4)	-	-	-

■二重盲検投与期間の投与開始後 24 週以内に大うつ病性障害が再燃するまでの時間の Kaplan-Meier 曲線（最大の解析対象集団）

注意：本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはボルチオキセチンとして 10mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態により 1 日 20mg を超えない範囲で適宜増減するが、増量は 1 週間以上の間隔をあけて行うこと。」である。

本ページには、国内承認外の用法及び用量を含む。

ⅰⅰ）MADRS 合計スコア（副次評価項目）

二重盲検投与期間の投与 24 週時点の観測値（OC）における MADRS 合計スコアの二重盲検投与期間のベースライン（ベースラインⅡ）からの変化量では、ボルチオキセチン群とプラセボ群の最小二乗平均値の投与群間差（ボルチオキセチン群－プラセボ群）の点推定値は-2.06 であり、統計学的に有意な差がみられた。

■二重盲検投与期間の各評価時点における MADRS 合計スコアのベースラインⅡからの変化量（最大の解析対象集団、OC、ANCOVA）

評価時点	投与群	n	最小二乗平均値 （標準誤差）	プラセボ群との 最小二乗平均値の差	p 値
2 週	プラセボ群	189	1.20 (0.40)	-	-
	ボルチオキセチン群	202	0.95 (0.38)	-0.25	0.5957
4 週	プラセボ群	185	2.64 (0.47)	-	-
	ボルチオキセチン群	194	0.69 (0.46)	-1.94	0.0007
12 週	プラセボ群	158	2.58 (0.56)	-	-
	ボルチオキセチン群	171	0.12 (0.54)	-2.47	0.0004
24 週	プラセボ群	132	1.45 (0.55)	-	-
	ボルチオキセチン群	151	-0.62 (0.51)	-2.06	0.0020
36 週	プラセボ群	47	1.26 (0.71)	-	-
	ボルチオキセチン群	69	-0.71 (0.54)	-1.96	0.0235
48 週	プラセボ群	24	-0.54 (1.05)	-	-
	ボルチオキセチン群	41	-0.64 (0.75)	-0.10	0.9427
60 週	プラセボ群	7	-5.50 (5.49)	-	-
	ボルチオキセチン群	12	0.76 (3.29)	6.25	0.3588
64 週	プラセボ群	3	-	-	-
	ボルチオキセチン群	3	-	-	-

ⅰⅰⅰ）MADRS 反応率（副次評価項目）

二重盲検投与期間の各評価時点（OC）における MADRS 反応率の解析結果は以下のとおりであった。投与 24 週時点（OC）における MADRS 反応率は、プラセボ群では 91.67％、ボルチオキセチン群では 98.01％であり、統計学的に有意な差がみられた。

■二重盲検投与期間の各評価時点における MADRS 反応率（最大の解析対象集団、OC、χ二乗検定）

評価時点	投与群	n	反応例数（％）	p 値
2 週	プラセボ群	189	179 (94.71)	-
	ボルチオキセチン群	202	194 (96.04)	0.530
4 週	プラセボ群	185	159 (85.95)	-
	ボルチオキセチン群	194	186 (95.88)	0.001
12 週	プラセボ群	158	139 (97.97)	-
	ボルチオキセチン群	171	164 (95.91)	0.008
24 週	プラセボ群	132	121 (91.67)	-
	ボルチオキセチン群	151	148 (98.01)	0.014
36 週	プラセボ群	47	45 (95.74)	-
	ボルチオキセチン群	69	68 (98.55)	0.350
48 週	プラセボ群	24	24 (100.0)	-
	ボルチオキセチン群	41	40 (97.56)	0.441
60 週	プラセボ群	7	7 (100.0)	-
	ボルチオキセチン群	12	11 (91.67)	0.433
64 週	プラセボ群	3	2 (66.67)	-
	ボルチオキセチン群	3	2 (100.0)	0.273

注意：本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはボルチオキセチンとして 10mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態により 1 日 20mg を超えない範囲で適宜増減するが、増量は 1 週間以上の間隔をあけて行うこと。」である。

iv）MADRS 寛解率（副次評価項目）

二重盲検投与期間の各評価時点（OC）における MADRS 寛解率の解析結果は以下のとおりであった。投与 24 週時点（OC）における MADRS 寛解率は、プラセボ群では 82.58%、ボルチオキセチン群では 94.70%であり、統計学的に有意な差がみられた。

■二重盲検投与期間の各評価時点における MADRS 寛解率
（最大の解析対象集団、OC、χ 二乗検定）

評価時点	投与群	n	寛解例数（%）	p 値
2 週	プラセボ群	189	167 (88.36)	-
	ボルチオキセチン群	202	178 (88.12)	0.941
4 週	プラセボ群	185	143 (77.30)	-
	ボルチオキセチン群	194	170 (87.63)	0.008
12 週	プラセボ群	158	118 (74.68)	-
	ボルチオキセチン群	171	151 (88.30)	0.001
24 週	プラセボ群	132	109 (82.58)	-
	ボルチオキセチン群	151	143 (94.70)	0.001
36 週	プラセボ群	47	42 (89.36)	-
	ボルチオキセチン群	69	68 (98.55)	0.028
48 週	プラセボ群	24	23 (95.83)	-
	ボルチオキセチン群	41	37 (90.24)	0.414
60 週	プラセボ群	7	7 (100.0)	-
	ボルチオキセチン群	12	11 (91.67)	0.433
64 週	プラセボ群	3	2 (66.67)	-
	ボルチオキセチン群	3	3 (100.0)	0.273

v）HAM-D17 合計スコア（副次評価項目）

二重盲検投与期間の各評価時点（OC）における HAM-D17 合計スコアのベースラインⅡからの変化量の解析結果以下のとおりであった。投与 24 週時点（OC）における HAM-D17 合計スコアのベースラインⅡからの変化量では、ボルチオキセチン群とプラセボ群の最小二乗平均値の投与群間差（ボルチオキセチン群－プラセボ群）の点推定値は-1.31 であり、統計学的に有意な差がみられた。

■二重盲検投与期間の各評価時点における HAM-D17 合計スコアのベースラインⅡからの変化量（最大の解析対象集団、OC、ANCOVA）

評価時点	投与群	n	最小二乗平均値 (標準誤差)	プラセボ群との 最小二乗平均値の差	p 値
2 週	プラセボ群	191	1.50 (0.32)	-	-
	ボルチオキセチン群	203	0.59 (0.30)	-0.91	0.0176
4 週	プラセボ群	185	2.20 (0.39)	-	-
	ボルチオキセチン群	194	0.47 (0.38)	-1.72	0.0002
12 週	プラセボ群	163	2.26 (0.44)	-	-
	ボルチオキセチン群	175	0.21 (0.43)	-2.05	0.0002
24 週	プラセボ群	136	1.61 (0.46)	-	-
	ボルチオキセチン群	158	0.30 (0.42)	-1.31	0.0171
36 週	プラセボ群	66	0.73 (0.52)	-	-
	ボルチオキセチン群	90	-1.22 (0.42)	-1.96	0.0016
48 週	プラセボ群	29	0.34 (0.83)	-	-
	ボルチオキセチン群	52	-0.19 (0.53)	-0.53	0.5823
60 週	プラセボ群	12	-0.95 (2.34)	-	-
	ボルチオキセチン群	19	-0.09 (1.46)	0.86	0.7523
64 週	プラセボ群	3	-	-	-
	ボルチオキセチン群	3	-	-	-

注意：本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはボルチオキセチンとして 10mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態により 1 日 20mg を超えない範囲で適宜増減するが、増量は 1 週間以上の間隔をあけて行うこと。」である。

vi）CGI-S スコア（副次評価項目）

二重盲検投与期間の各評価時点（OC）における CGI-S スコアのベースラインⅡからの変化量の解析結果は以下のとおりであった。二重盲検投与期間の投与 24 週時点（OC）における CGI-S スコアのベースラインⅡからの変化量では、ボルチオキセチン群とプラセボ群の最小二乗平均値の投与群間差（ボルチオキセチン群－プラセボ群）の点推定値は-0.38 であり、統計学的に有意な差がみられた。

■二重盲検投与期間の各評価時点における CGI-S スコアのベースラインⅡからの変化量（最大の解析対象集団、OC、ANCOVA）

評価時点	投与群	n	最小二乗平均値（標準誤差）	プラセボ群との最小二乗平均値の差	p 値
2 週	プラセボ群	189	0.17 (0.06)	-	-
	ボルチオキセチン群	202	0.12 (0.06)	-0.05	0.05023
4 週	プラセボ群	185	0.35 (0.07)	-	-
	ボルチオキセチン群	194	0.08 (0.07)	-0.27	0.0011
12 週	プラセボ群	158	0.35 (0.09)	-	-
	ボルチオキセチン群	170	0.03 (0.08)	-0.32	0.0023
24 週	プラセボ群	132	0.24 (0.08)	-	-
	ボルチオキセチン群	151	-0.14 (0.08)	-0.38	0.0002
36 週	プラセボ群	47	0.24 (0.13)	-	-
	ボルチオキセチン群	69	-0.03 (0.10)	-0.27	0.0988
48 週	プラセボ群	24	0.00 (0.21)	-	-
	ボルチオキセチン群	41	-0.01 (0.15)	-0.02	0.9514
60 週	プラセボ群	7	-0.62 (0.81)	-	-
	ボルチオキセチン群	12	0.25 (0.48)	0.87	0.3791
64 週	プラセボ群	3	-	-	-
	ボルチオキセチン群	3	-	-	-

vii）CGI-I スコア（副次評価項目）

二重盲検投与期間の投与 24 週時点（OC）における CGI-I スコアでは、ボルチオキセチン群とプラセボ群の最小二乗平均値の投与群間差（ボルチオキセチン群－プラセボ群）の点推定値は-0.32 であり、統計学的に有意な差はみられなかった（p＝0.2569、ANCOVA）。

viii）SDS 合計スコア（副次評価項目）

二重盲検投与期間の投与 24 週時点（OC）における SDS 合計スコアのベースラインⅡからの変化量では、ボルチオキセチン群とプラセボ群の最小二乗平均値の投与群間差（ボルチオキセチン群－プラセボ群）の点推定値は-0.67 であり、統計学的に有意な差はみられなかった（p＝0.3642、ANCOVA）。

ix）HAM-A 合計スコア（副次評価項目）

二重盲検投与期間の投与 24 週時点（OC）における HAM-A 合計スコアのベースラインⅡからの変化量では、ボルチオキセチン群とプラセボ群の最小二乗平均値の投与群間差（ボルチオキセチン群－プラセボ群）の点推定値は-1.12 であり、統計学的に有意な差はみられなかった（p＝0.0612、ANCOVA）。

（承認時資料：2019 年 9 月）

注意：本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはボルチオキセチンとして 10mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態により 1 日 20mg を超えない範囲で適宜増減するが、増量は 1 週間以上の間隔をあけて行うこと。」である。

b）安全性の結果

副作用の発現頻度は、非盲検期間では 58.1%（371/639 例）、二重盲検投与期間においてプラセボ群では 32.3%（62/192 例）、ボルチオキセチン群では 28.4%（58/204 例）であった。

10%以上の頻度で発現した有害事象（治験薬との因果関係を問わない）は、非盲検期間では悪心（25.7%）、頭痛（18.3%）、二重盲検投与期間のボルチオキセチン群では頭痛（12.3%）、鼻咽頭炎（10.8%）であった。

非盲検期間において 2 例以上に発現した中止に至った有害事象（治験薬との因果関係を問わない）は、悪心、嘔吐、頭痛、疲労、妊娠、不安、浮動性めまい、上腹部痛、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、下痢、不眠症、嗜眠及びパニック発作であった。二重盲検投与期間にボルチオキセチン群で 2 例以上に発現した中止に至った有害事象（治験薬との因果関係を問わない）は、悪心及び鼻咽頭炎であった。

死亡例は、非盲検期間に 1 例（膵癌）でみられ、治験薬との因果関係は関連なしと判断された。

重篤な副作用は、非盲検期間に 1 例でみられたセロトニン症候群、二重盲検投与期間にプラセボ群の 1 例でみられた胆石症及びボルチオキセチン群の 1 例でみられた胃炎、追跡調査期間にプラセボ群の 1 例でみられたうつ病であった。

非盲検期間及び二重盲検投与期間では臨床検査項目（血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査）については臨床的に問題となる変化はなく、また、バイタルサイン、体重及び心電図についても臨床的に問題となる変化はなかった。

（承認時資料：2019 年 9 月）

注意：本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはボルチオキセチンとして 10mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態により 1 日 20mg を超えない範囲で適宜増減するが、増量は 1 週間以上の間隔をあけて行うこと。」である。

2) 安全性試験

国内第Ⅲ相長期継続投与試験（OCT-001）[6)]

目的	国内第Ⅲ相二重盲検比較試験（5、10mg）（CCT-003 試験）の 8 週間の二重盲検投与期間を完了した大うつ病性障害患者を対象として、ボルチオキセチンを 5、10 又は 20mg の用量範囲で長期投与したときの安全性を検討する。
評価例数	119 例
試験デザイン	第Ⅲ相、非盲検、可変用量、長期継続投与試験
主な選択基準	· CCT-003 試験の二重盲検投与期間を完了した者。 · CCT-003 試験において二重盲検投与 8 週時点の CGI-S スコアが CCT-003 試験のベースライン時点と比較して 1 ポイント以上改善した者。　等
主な除外基準	· CCT-003 試験期間に DSM-IV-TR により定義される大うつ病性障害以外の精神疾患と診断された者。 · CCT-003 試験期間に電気けいれん療法、迷走神経刺激療法、経頭蓋反復磁気刺激療法、特別な認知行動療法、心理療法を受けた、又は OCT-001 試験期間中にこれらの療法を開始する予定のある者。　等
投与方法・投与量及び投与期間	CCT-003 試験の二重盲検投与期間（8 週）を終了後、ボルチオキセチン 10mg を 2 週間投与し、以降ボルチオキセチンは治験責任医師又は治験分担医師の判断により可変用量（5、10 又は 20mg）で 50 週間投与した。※1, 2 二重盲検比較試験（CCT-003試験） 長期継続投与試験（OCT-001試験）オープンラベル フォロー アップ 期間 プラセボ ボルチオキセチン 5mg ボルチオキセチン 10mg ボルチオキセチン 10mg ボルチオキセチン5、10、20mg（可変用量）（n=119） −8週　0週　2週　4週　8週　12週 ……… 52週　56週 4週毎 ▲：来院日 ※1 安全性上直ちに減量が必要と判断される場合を除き、用量変更後は少なくとも 2 週間は同一用量を維持する。また、5mg から 20mg への増量、又は 20mg から 5mg への減量は不可とした。 ※2 治験薬は 1 日 1 回 1 錠を一定の時刻、可能であれば朝に経口投与した。なお、食前又は食後のいずれの服用も可とした。
評価項目	主要評価項目性： 安全性（有害事象、臨床検査、バイタルサイン、12 誘導心電図、体重及び身体所見 副次評価項目： 各評価時点における · MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量 · CGI-S スコアのベースラインからの変化量 · CGI-I スコア　等
解析計画	主要評価項目： CCT-003 試験の二重盲検投与期間での治験薬投与開始後に発現した事象又は現病歴が悪化した事象を有害事象と定義し、安全性解析対象集団を対象として、有害事象の発現例数及び発現頻度等を期間ごとに集計した。 副次評価項目： 最大の解析対象集団を対象として、評価時点ごとに要約統計量及び両側 95%信頼区間を算出した。　等
サブグループ解析	主要評価項目の年齢、性別、MADRS 合計スコア（ベースライン）別

注意：本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはボルチオキセチンとして 10mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態により 1 日 20mg を超えない範囲で適宜増減するが、増量は 1 週間以上の間隔をあけて行うこと。」である。

① 患者背景

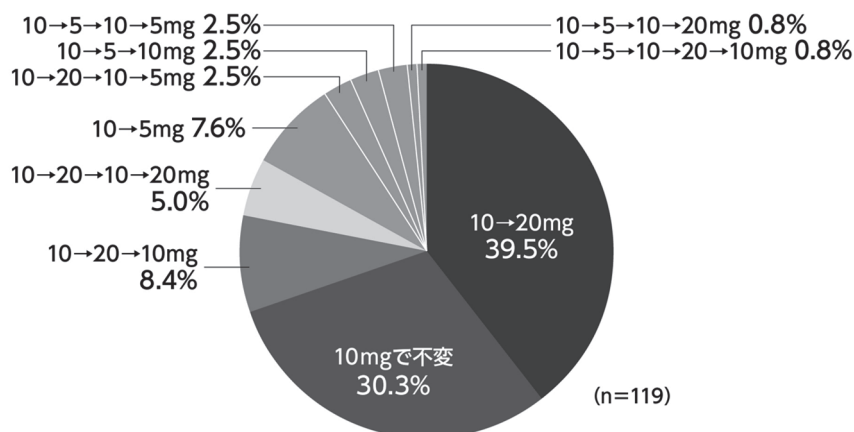
患者背景(a)		ボルチオキセチン （n＝119）
性別	男性 女性	67 例（56.3%） 52 例（43.7%）
年齢（歳）		39.5±11.18
BMI（kg/m²）		22.17±3.479
エピソードのタイプ	単一性 反復性	75 例（63.0%） 44 例（37.0%）
現在の大うつ病エピソードに対する薬剤治療の有無	有 無	59 例（49.6%） 60 例（50.4%）
MADRS 合計スコア(b) CGI-S スコア		14.8±7.45 2.8±0.81

平均値±標準偏差

(a) すべての統計値、投薬歴は先行の CCT- 003 試験開始時で得た　(b) 本試験開始時に評価した

②試験期間中の用量変化別割合

試験期間中の用量変化別割合は、ボルチオキセチン 10mg から 20mg に増量した割合が 39.5%、10mg で不変であった割合が 30.3%であった。

■用量変化別割合

③ 安全性の結果（主要評価項目）

OCT-001 試験の投与期間に発現した副作用の発現頻度は、50.4%（60/119 例）であった。

主な副作用（発現頻度が 5%以上の副作用）は、悪心が 20 例（16.8%）、体重増加が 7 例（5.9%）、下痢が 6 例（5.0%）及び傾眠が 6 例（5.0%）であった。

死亡例はみられなかった。

中止に至った副作用は、下痢、血中クレアチンホスホキナーゼ増加及び心電図 QT 延長が各 1 例、並びに悪心及び食欲減退が 1 例（同一患者に発現）であった。

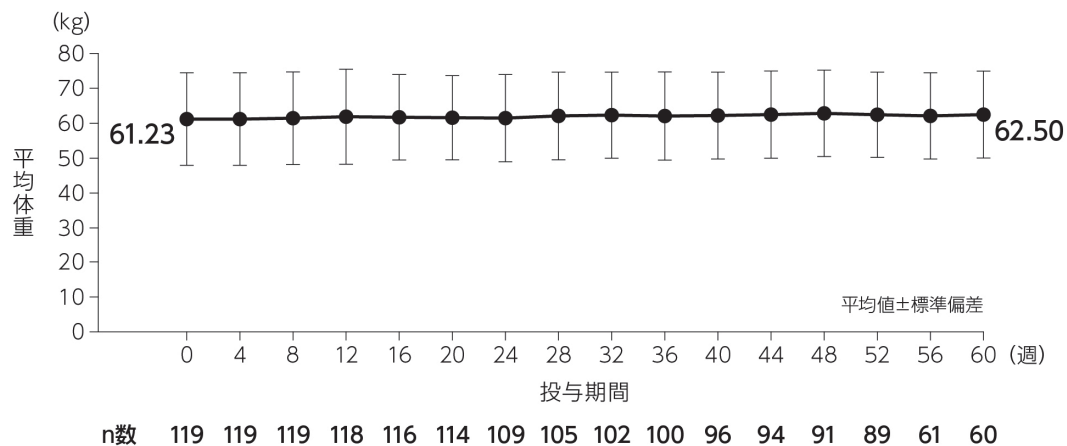
重篤な副作用は、回転性めまい 1 例であった。

ボルチオキセチン投与期間に PCS（臨床的に意味を持つ可能性のある）の基準に該当する体重増加（投与開始時から≧7%増加）が 34 例（28.6%）、体重減少（投与開始時から≦7%減少）が 11 例（9.2%）にみられた。副作用として報告されたのは 7 例（5.9%）であった。

ベースラインの平均体重（標準偏差）は 61.23（13.194）kg であり、投与 60 週目の平均体重は 62.50（12.403）kg であった。投与 60 週時点におけるベースラインからの変化量の平均値は 1.98kg であった。

投与中止に至った体重増加に関連する有害事象はみられなかった。

注意：本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはボルチオキセチンとして 10mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態により 1 日 20mg を超えない範囲で適宜増減するが、増量は 1 週間以上の間隔をあけて行うこと。」である。

■各評価時点における体重の推移

解析対象：安全性データ解析対象集団

■安全性の概略

	ボルチオキセチン群（n＝119）
すべての副作用	60 例（50.4%）
主な副作用（発現頻度が 5%以上）	
悪心	20 例（16.8%）
体重増加	7 例（ 5.9%）
下痢	6 例（ 5.0%）
傾眠	6 例（ 5.0%）
投与中止に至った副作用	下痢 1 例、 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 1 例、 心電図 QT 延長 1 例、 悪心及び食欲減退 1 例（同一被験者に発現）
重篤な副作用	回転性めまい 1 例
死亡	－

すべての有害事象	103 例（86.6%）
程度別の有害事象	
軽　度	81 例（68.1%）
中等度	20 例（16.8%）
高　度	2 例（ 1.7%）

解析対象：安全性データの解析対象集団
MedDRA/J（Ver. 21. 0）
※程度別
・軽　度：一過性で容易に耐えられるもの
・中等度：通常の活動に支障をきたす程度のもの
・高　度：通常の活動を不可能にする程度のもの

注意：本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはボルチオキセチンとして 10mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態により 1 日 20mg を超えない範囲で適宜増減するが、増量は 1 週間以上の間隔をあけて行うこと。」である。

④ 有効性の結果（副次評価項目）

a）MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量

投与 52 週時点（観測値）における MADRS 合計スコアのベースライン（投与開始時）からの変化量（平均値）は-9.9 であり、ベースライン（二重盲検投与期間開始時）からの変化量（平均値）は、CCT-003 試験での投与群におけるプラセボ群で-27.7、ボルチオキセチン 5mg 群及び 10mg 群ではいずれも-27.5 であった。

■MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量

投与期間	例数	ベースラインからの変化量 平均値（標準偏差）
2 週	119	-0.6（5.11）
4 週	118	-2.4（6.79）
8 週	116	-4.6（6.85）
12 週	115	-6.0（7.02）
20 週	111	-6.5（7.32）
28 週	102	-6.9（7.36）
36 週	95	-7.4（8.32）
44 週	90	-8.6（7.18）
52 週	88	-9.9（6.62）
LOCF	119	-8.1（8.67）

LOCF：Last observation carried forward

b）CGI-S スコアのベースラインからの変化量

投与 52 週時点（観測値）における CGI-S スコアのベースライン（投与期間開始時）からの変化量（平均値）は-1.1 であり、ベースライン（二重盲検投与期間開始時）からの変化量（平均値）は、CCT-003 試験での投与群におけるプラセボ群で-2.9、ボルチオキセチン 5mg 群で-2.7 及び 10mg 群で-2.8 であった。

c）CGI-I スコア

投与 52 週時点（観測値）における CGI-I スコア（平均値）は、1.4 であった。

（承認時資料：2019 年 9 月）

注意：本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはボルチオキセチンとして 10mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態により 1 日 20mg を超えない範囲で適宜増減するが、増量は 1 週間以上の間隔をあけて行うこと。」である。

(5) 患者・病態別試験

1) 海外第Ⅲ相高齢者対象二重盲検比較試験（12541A 試験）［外国人データ］

目的	高齢の大うつ病性障害患者を対象として、ボルチオキセチン 5mg）を 8 週間投与したときの有効性を、HAM-D24 合計スコアの変化量に基づき、プラセボを対照として評価する。
評価例数	452 例 （プラセボ群：145 例、ボルチオキセチン 5mg 群：156 例、デュロキセチン群：151 例）
試験デザイン	第Ⅲ相、国際共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、実薬参照、固定用量、並行群間比較試験
主な選択基準	· 65 歳以上の DSM-IV-TR に基づく主診断が大うつ病性障害（反復性）である者 · 60 歳までに 1 回以上の大うつ病エピソードの既往を有する者 · 現在の大うつ病エピソードがスクリーニング時に 4 週間以上継続している者 · MADRS 合計スコアが 26 以上である者　等
主な除外基準	· Mini-Mental State Examination（MMSE）スコアが 24 未満である者（スクリーニング時のみ） · DSM-IV-TR により定義される何らかの不安障害を有する者（MINI により評価する） · DSM-IV-TR により定義される躁病若しくは軽躁病エピソード、統合失調症若しくは他の精神病性障害（精神病性の特徴を伴う大うつ病、精神遅滞、器質性精神障害、一般身体疾患による精神疾患を含む）の合併又は既往を有する者　等
投与方法・投与量及び投与期間	プラセボ → プラセボ ボルチオキセチン5mg → プラセボ デュロキセチン60mg → デュロキセチン30mg フォローアップ 0週 無作為化 8週 二重盲検 投与終了 9週 12週 追跡調査

注意：本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはボルチオキセチンとして 10mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態により 1 日 20mg を超えない範囲で適宜増減するが、増量は 1 週間以上の間隔をあけて行うこと。」である。

高齢者への投与に際しては、「Ⅷ. 8. 副作用」及び「Ⅷ. 6. (8) 高齢者」の項参照。

注意：デュロキセチンの承認された用法及び用量は「通常、成人には 1 日 1 回朝食後、デュロキセチンとして 40mg を経口投与する。投与は 1 日 20mg より開始し、1 週間以上の間隔を空けて 1 日用量として 20mg ずつ増量する。なお、効果不十分な場合には、1 日 60mg まで増量することができる。」である。

本ページには、国内承認外の用法及び用量を含む。

評価項目	主要評価項目： HAM-D24 合計スコア 副次評価項目： · HAM-D24 各項目スコア · DSST サブスケールスコア · MADRS、HAM-A、RAVLT 合計スコア及び各項目スコア · CGI-S 及び CGI-I スコア ·反応率、寛解率　等 反応とは HAM-D24 若しくは MADRS の各合計スコアがベースラインから 50%以上減少した場合、又は CGI-I スコアが 2 以下になった場合と定義する。 寛解とは MADRS 合計スコアが 10 以下になった場合又は CGI-S スコアが 2 以下になった場合と定義する。
安全性	· 有害事象、臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査）、バイタルサイン、12 誘導心電図、体重及び診察 · 自殺念慮又は自殺行動［コロンビア自殺評価スケール（C-SSRS）を用いた評価］ · 中止後症状［中止後発現徴候及び症状（DESS）を用いた評価］
解析計画	主要評価項目： 最大の解析対象集団を対象として、投与 8 週時点（LOCF）における HAM-D24 合計スコアのベースラインからの変化量について、投与群ごとの要約統計量及び 95%信頼区間を算出した。投与群及び施設を固定効果、ベースラインの HAM-D24 合計スコアを共変量とした共分散分析（ANCOVA）モデルを適用し、プラセボ群とボルチオキセチン 5mg 群の最小二乗平均値の投与群間差の点推定値及び 95%信頼区間を算出した。 副次評価項目： 最大の解析対象集団を対象として、各評価時点（LOCF）における MADRS 合計スコア、HAM-A 合計スコア、CGI-S スコア、DSST スコア（symbols、correct、errors）、RAVLT 合計スコア及び各項目スコアのベースラインからの変化量並びに CGI-I スコアについて、主要評価項目と同様に解析した。各評価時点（LOCF）における MADRS 反応率及び MADRS 寛解率については、ベースラインの各合計スコア及び投与群をモデルに含めたロジスティック回帰分析を行った。 第一種の過誤の調整 第一種の過誤を調整するため、有意水準 5%で投与 8 週時点、6 週時点、4 週時点、2 週時点及び 1 週時点における HAM-D24 合計スコアのベースラインからの変化量の階層的手順に従って検定した。統計学的に有意な差が認められなかった場合、以降の手順は中止することとした。

注意：本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはボルチオキセチンとして 10mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態により 1 日 20mg を超えない範囲で適宜増減するが、増量は 1 週間以上の間隔をあけて行うこと。」である。

① 患者背景

（治験薬投与集団）

項目／分類		ボルチオキセチン5mg群（n＝156）	デュロキセチン群（n＝151）	プラセボ群（n＝145）
性別	男性	49例（31.4%）	51例（33.8%）	55例（37.9%）
	女性	107例（68.6%）	100例（66.2%）	90例（62.1%）
年齢（歳）		70.5±4.8	70.9±5.5	70.3±4.4
人種	白人[a]	145例（92.9%）	144例（95.4%）	139例（95.9%）
	黒人	8例（5.1%）	6例（4.0%）	4例（2.8%）
	アジア人	1例（0.6%）	1例（0.7%）	1例（0.7%）
	その他	2例（1.3%）	0	1例（0.7%）
BMI（kg/m^2）		27.8±5.4	27.6±5.1	27.7±5.1

平均値±標準偏差

a) ヒスパニックを含む

（最大の解析対象集団）

項目	ボルチオキセチン5mg群（n＝155）	デュロキセチン群（n＝148）	プラセボ群（n＝145）
HAM-D24合計スコア	29.2±5.0	28.5±4.9	29.4±5.1
MADRS合計スコア	30.7±3.6	30.4±3.1	30.3±3.2
HAM-Aスコア	19.9±5.8	19.2±6.5	19.5±5.7
CGI-Sスコア	4.8±0.7	4.7±0.8	4.7±0.7

平均値±標準偏差

注意：本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはボルチオキセチンとして10mgを1日1回経口投与する。なお、患者の状態により1日20mgを超えない範囲で適宜増減するが、増量は1週間以上の間隔をあけて行うこと。」である。

本ページには、国内承認外の用法及び用量を含む。

② 有効性の結果

a）HAM-D24 合計スコア（主要評価項目）

投与 8 週時点（LOCF）の HAM-D24 合計スコアのベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は、プラセボ群では-10.3 及びボルチオキセチン 5mg 群では-13.7 であった。ボルチオキセチン 5mg 群とプラセボ群の最小二乗平均値の投与群間差（ボルチオキセチン 5mg 群－プラセボ群）の点推定値は-3.32 であり、統計学的に有意な差が認められた。

投与 6 週時点では統計学的に有意な差が認められたが、投与 4 週時点では統計学的に有意な差は認められなかった。あらかじめ規定した階層的手順はこの段階で中止した。

デュロキセチン群では、投与 4 週時点以降、プラセボ群との差の p 値は 0.05 未満であった。

■各評価時点における HAM-D24 合計スコアのベースラインからの変化量（最大の解析対象集団、LOCF、ANCOVA）

評価時点	投与群	n	最小二乗平均値（標準誤差）	プラセボ群との最小二乗平均値の差（標準誤差）	p 値
1 週	プラセボ群	145	-3.62 (0.41)	-	-
	ボルチオキセチン群	154	-4.04 (0.40)	-0.42 (0.55)	0.4482 a)
	デュロキセチン群	147	-3.48 (0.41)	0.14 (0.56)	0.7971 b)
2 週	プラセボ群	145	-6.66 (0.53)	-	-
	ボルチオキセチン群	155	-6.95 (0.51)	-0.28 (0.70)	0.6879a)
	デュロキセチン群	148	-7.91 (0.52)	-1.25 (0.72)	0.0827b)
4 週	プラセボ群	145	-8.99 (0.64)	-	-
	ボルチオキセチン群	155	-10.1 (0.62)	-1.06 (0.85)	0.2134
	デュロキセチン群	148	-12.3 (0.63)	-3.30 (0.86)	0.0002b)
6 週	プラセボ群	145	-10.2 (0.71)	-	-
	ボルチオキセチン群	155	-12.3 (0.69)	-2.13 (0.94)	0.0240
	デュロキセチン群	148	-14.4 (0.70)	-4.22 (0.96)	<0.0001b)
8 週	プラセボ群	145	-10.3 (0.76)	-	-
	ボルチオキセチン群	155	-13.7 (0.74)	-3.32 (1.01)	0.0011
	デュロキセチン群	148	-15.8 (0.75)	-5.48 (1.03)	<0.0001b)

a）あらかじめ規定した階層的手順は中止したため、検定の多重性は考慮されていない。

b）デュロキセチンとの比較はあらかじめ規定した階層的手順に含まれていない。

注意：本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはボルチオキセチンとして 10mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態により 1 日 20mg を超えない範囲で適宜増減するが、増量は 1 週間以上の間隔をあけて行うこと。」である。

b) MADRS 合計スコア（副次評価項目）

MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量では、ボルチオキセチン 5mg 群の投与 4 週時点以降及びデュロキセチン群の投与 2 週時点以降で、プラセボ群との最小二乗平均値の差の p 値はいずれも 0.05 未満であった。

■各評価時点における MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量（最大の解析対象集団、LOCF、ANCOVA）

評価時点	投与群	n	最小二乗平均値（標準誤差）	プラセボ群との最小二乗平均値の差	p 値
1 週	プラセボ群	145	-4.22 (0.43)	-	-
	ボルチオキセチン群	154	-4.23 (0.42)	-0.01	0.9874
	デュロキセチン群	147	-3.84 (0.42)	0.38	0.5070
2 週	プラセボ群	145	-6.86 (0.55)	-	-
	ボルチオキセチン群	155	-7.40 (0.53)	-0.54	0.4604
	デュロキセチン群	148	-8.95 (0.54)	-2.09	0.0047
4 週	プラセボ群	145	-9.64 (0.65)	-	-
	ボルチオキセチン群	155	-11.5 (0.63)	-1.88	0.0306
	デュロキセチン群	148	-13.7 (0.64)	-4.02	<0.0001
6 週	プラセボ群	145	-11.3 (0.72)	-	-
	ボルチオキセチン群	155	-14.0 (0.70)	-2.66	0.0057
	デュロキセチン群	148	-16.7 (0.71)	-5.36	<0.0001
8 週	プラセボ群	145	-11.2 (0.77)	-	-
	ボルチオキセチン群	155	-15.5 (0.75)	-4.29	<0.0001
	デュロキセチン群	148	-18.0 (0.76)	-6.83	<0.0001

あらかじめ規定した階層的手順は中止したため、検定の多重性は考慮されていない。
p 値は名目上の p 値である。

c) HAM-A 合計スコア（副次評価項目）

各評価時点（LOCF）における HAM-A 合計スコアのベースラインからの変化量では、ボルチオキセチン 5mg 群の投与 6 週時点以降及びデュロキセチン群の投与 2 週時点以降で、プラセボ群との最小二乗平均値の差の p 値はいずれも 0.05 未満であった。

■各評価時点における HAM-A 合計スコアのベースラインからの変化量（最大の解析対象集団、LOCF、ANCOVA）

評価時点	投与群	n	最小二乗平均値（標準誤差）	プラセボ群との最小二乗平均値の差	p 値
1 週	プラセボ群	145	-2.27 (0.33)	-	-
	ボルチオキセチン群	154	-2.14 (0.32)	0.13	0.7705
	デュロキセチン群	147	-1.76 (0.33)	0.51	0.2533
2 週	プラセボ群	145	-3.39 (0.38)	-	-
	ボルチオキセチン群	155	-3.75 (0.37)	-0.36	0.4797
	デュロキセチン群	148	-4.51 (0.38)	-1.12	0.0301
4 週	プラセボ群	145	-4.94 (0.47)	-	-
	ボルチオキセチン群	155	-5.73 (0.46)	-0.79	0.2050
	デュロキセチン群	148	-7.13 (0.46)	-2.19	0.0006
6 週	プラセボ群	145	-5.78 (0.51)	-	-
	ボルチオキセチン群	155	-7.25 (0.49)	-1.47	0.0300
	デュロキセチン群	148	-8.40 (0.50)	-2.63	0.0001
8 週	プラセボ群	145	-5.74 (0.55)	-	-
	ボルチオキセチン群	155	-8.09 (0.54)	-2.35	0.0015
	デュロキセチン群	148	-9.28 (0.54)	-3.54	<0.0001

あらかじめ規定した階層的手順は中止したため、検定の多重性は考慮されていない。
p 値は名目上の p 値である。

注意：本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはボルチオキセチンとして 10mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態により 1 日 20mg を超えない範囲で適宜増減するが、増量は 1 週間以上の間隔をあけて行うこと。」である。

d) CGI-S スコア（副次評価項目）

各評価時点（LOCF）における CGI-S スコアのベースラインからの変化量では、ボルチオキセチン 5mg 群の投与 6 週時点以降及びデュロキセチン群の投与 2 週時点以降で、プラセボ群との最小二乗平均値の差の p 値はいずれも 0.05 未満であった。

■各評価時点における CGI-S スコアのベースラインからの変化量（最大の解析対象集団、LOCF、ANCOVA）

評価時点	投与群	n	最小二乗平均値（標準誤差）	プラセボ群との最小二乗平均値の差	p 値
1 週	プラセボ群	145	-0.25 (0.05)	-	-
	ボルチオキセチン群	154	-0.27 (0.05)	-0.02	0.7315
	デュロキセチン群	147	-0.21 (0.05)	0.04	0.5607
2 週	プラセボ群	145	-0.50 (0.07)	-	-
	ボルチオキセチン群	155	-0.58 (0.07)	-0.09	0.3421
	デュロキセチン群	148	-0.73 (0.07)	-0.23	0.0125
4 週	プラセボ群	145	-0.88 (0.09)	-	-
	ボルチオキセチン群	155	-1.05 (0.08)	-0.17	0.1390
	デュロキセチン群	148	-1.44 (0.09)	-0.56	<0.0001
6 週	プラセボ群	145	-1.02 (0.10)	-	-
	ボルチオキセチン群	155	-1.40 (0.09)	-0.38	0.0039
	デュロキセチン群	148	-1.78 (0.10)	-0.76	<0.0001
8 週	プラセボ群	145	-1.03 (0.11)	-	-
	ボルチオキセチン群	155	-1.63 (0.10)	-0.60	<0.0001
	デュロキセチン群	148	-2.05 (0.11)	-1.02	<0.0001

あらかじめ規定した階層的手順は中止したため、検定の多重性は考慮されていない。
p 値は名目上の p 値である。

e) CGI-I スコア（副次評価項目）

各評価時点（LOCF）における CGI-I スコアでは、ボルチオキセチン 5mg 群の投与 4 週時点以降及びデュロキセチン群の投与 2 週時点以降で、プラセボ群との最小二乗平均値の差の p 値はいずれも 0.05 未満であった。

■各評価時点における CGI-I スコアのベースラインからの変化量（最大の解析対象集団、LOCF、ANCOVA）

評価時点	投与群	n	最小二乗平均値（標準誤差）	プラセボ群との最小二乗平均値の差	p 値
1 週	プラセボ群	145	3.63 (0.06)	-	-
	ボルチオキセチン群	154	3.56 (0.06)	-0.07	0.3965
	デュロキセチン群	147	3.62 (0.06)	-0.00	0.9645
2 週	プラセボ群	145	3.30 (0.08)	-	-
	ボルチオキセチン群	155	3.10 (0.07)	-0.19	0.0546
	デュロキセチン群	148	3.04 (0.07)	-0.26	0.0111
4 週	プラセボ群	145	2.97 (0.08)	-	-
	ボルチオキセチン群	155	2.72 (0.08)	-0.24	0.0288
	デュロキセチン群	148	2.46 (0.08)	-0.51	<0.0001
6 週	プラセボ群	145	2.85 (0.09)	-	-
	ボルチオキセチン群	155	2.54 (0.09)	-0.32	0.0077
	デュロキセチン群	148	2.26 (0.09)	-0.60	<0.0001
8 週	プラセボ群	145	2.91 (0.10)	-	-
	ボルチオキセチン群	155	2.35 (0.09)	-0.56	<0.0001
	デュロキセチン群	148	2.07 (0.10)	-0.84	<0.0001

あらかじめ規定した階層的手順は中止したため、検定の多重性は考慮されていない。
p 値は名目上の p 値である。

注意：本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはボルチオキセチンとして 10mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態により 1 日 20mg を超えない範囲で適宜増減するが、増量は 1 週間以上の間隔をあけて行うこと。」である。

f）RAVLT 合計スコア及び各項目スコア（副次評価項目）

投与 8 週時点［観測値（OC）］における Immediate memory list AI、Immediate memory list AII、Acquisition 及び Longer delayed memory list AV では、ボルチオキセチン 5mg 群及びデュロキセチン群とプラセボ群との最小二乗平均値の差の p 値はいずれも 0.05 未満であった。

Recognition_true positive では、ボルチオキセチン 5mg 群とプラセボ群との最小二乗平均値の差の p 値は 0.05 未満であった。

Recognition_false positive では、デュロキセチン群とプラセボ群との最小二乗平均値の差の p 値は 0.05 未満であった。

■投与 8 週時点における RAVLT 合計スコア及び各項目スコアのベースラインからの変化量（最大の解析対象集団、OC、ANCOVA）

	投与群	n	最小二乗平均値（標準誤差）	プラセボ群との最小二乗平均値の差	p 値
Immediate memory list AI	プラセボ群	144	0.7920 (0.1529)	-	-
	ボルチオキセチン群	152	1.2238 (0.1491)	0.4319	0.0352
	デュロキセチン群	144	1.3853 (0.1517)	0.5933	0.0045
Immediate memory list AII	プラセボ群	144	0.6871 (0.1605)	-	-
	ボルチオキセチン群	152	1.3185 (0.1562)	0.6315	0.0034
	デュロキセチン群	144	1.2943 (0.1589)	0.6072	0.0055
Immediate memory list AIII	プラセボ群	144	0.7802 (0.1587)	-	-
	ボルチオキセチン群	152	0.9553 (0.1549)	0.1752	0.4097
	デュロキセチン群	144	1.0344 (0.1574)	0.2542	0.2386
Acquisition	プラセボ群	144	2.3127 (0.3702)	-	-
	ボルチオキセチン群	152	3.4539 (0.3610)	1.1412	0.0216
	デュロキセチン群	144	3.7193 (0.3671)	1.4066	0.0054
Immediate memory list BI	プラセボ群	144	0.1988 (0.1364)	-	-
	ボルチオキセチン群	152	0.3984 (0.1332)	0.1995	0.2745
	デュロキセチン群	143	0.5226 (0.1357)	0.3238	0.0817
Short delayed memory list AIV	プラセボ群	144	1.0356 (0.1927)	-	-
	ボルチオキセチン群	152	1.4095 (0.1878)	0.3739	0.1479
	デュロキセチン群	143	1.3564 (0.1917)	0.3208	0.2227
Longer delayed memory list AV	プラセボ群	144	0.9442 (0.1734)	-	-
	ボルチオキセチン群	152	1.4155 (0.1689)	0.4713	0.0427
	デュロキセチン群	143	1.5844 (0.1724)	0.6401	0.0070
Recognition_true positive	プラセボ群	144	0.7644 (0.1560)	-	-
	ボルチオキセチン群	152	1.2146 (0.1521)	0.4502	0.0313
	デュロキセチン群	144	1.1560 (0.1548)	0.3916	0.0651
Recognition_false positive	プラセボ群	144	0.04589 (0.3237)	-	-
	ボルチオキセチン群	152	-0.09828 (0.3160)	-0.1442	0.7389
	デュロキセチン群	143	-1.2613 (0.3221)	-1.3072	0.0032

あらかじめ規定した階層的手順は中止したため、検定の多重性は考慮されていない。
p 値は名目上の p 値である。

注意：本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはボルチオキセチンとして 10mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態により 1 日 20mg を超えない範囲で適宜増減するが、増量は 1 週間以上の間隔をあけて行うこと。」である。

g）DSST スコア（symbols）（副次評価項目）

投与 8 週時点（OC）における DSST スコア（symbols）のベースラインからの変化量では、ボルチオキセチン 5mg 群とプラセボ群の最小二乗平均値の投与群間差（ボルチオキセチン 5mg 群－プラセボ群）の点推定値は 2.8611 であり、p 値は 0.05 未満であった。デュロキセチン群とプラセボ群の最小二乗平均値の投与群間差（デュロキセチン群－プラセボ群）の点推定値は 0.9541 であり、p 値は 0.05 以上であった。

■投与 8 週時点における DSST スコア（symbols）のベースラインからの変化量
（最大の解析対象集団、OC、ANCOVA）

投与群	n	最小二乗平均値 （標準誤差）	プラセボ群との 最小二乗平均値の差	p 値
プラセボ群	144	1.3151 (0.9154)	-	-
ボルチオキセチン群	153	4.1762 (0.8894)	2.8611	0.0196
デュロキセチン群	144	2.2693 (0.9076)	0.9541	0.4430

あらかじめ規定した階層的手順は中止したため、検定の多重性は考慮されていない。
p 値は名目上の p 値である。

h）DSST スコア（correct）（副次評価項目）

投与 8 週時点（OC）における DSST スコア（correct）のベースラインからの変化量では、ボルチオキセチン 5mg 群とプラセボ群の最小二乗平均値の投与群間差（ボルチオキセチン 5mg 群－プラセボ群）の点推定値は 2.7938 であり、p 値は 0.05 未満であった。デュロキセチン群とプラセボ群の最小二乗平均値の投与群間差（デュロキセチン群－プラセボ群）の点推定値は 0.7739 であり、p 値は 0.05 以上であった。

■投与 8 週時点における DSST スコア（correct）のベースラインからの変化量
（最大の解析対象集団、OC、ANCOVA）

投与群	n	最小二乗平均値 （標準誤差）	プラセボ群との 最小二乗平均値の差	p 値
プラセボ群	144	1.5110 (0.9151)	-	-
ボルチオキセチン群	153	4.3048 (0.8889)	2.7938	0.0225
デュロキセチン群	144	2.2848 (0.9070)	0.7739	0.5337

あらかじめ規定した階層的手順は中止したため、検定の多重性は考慮されていない。
p 値は名目上の p 値である。

i）DSST スコア（errors）（副次評価項目）

投与 8 週時点（OC）における DSST スコア（errors）のベースラインからの変化量では、ボルチオキセチン 5mg 群とプラセボ群の最小二乗平均値の投与群間差（ボルチオキセチン 5mg 群－プラセボ群）の点推定値は 0.04917 であり、p 値は 0.05 以上であった。デュロキセチン群とプラセボ群の最小二乗平均値の投与群間差（デュロキセチン群－プラセボ群）の点推定値は-0.02615 であり、p 値は 0.05 以上であった。

■投与 8 週時点における DSST スコア（errors）のベースラインからの変化量
（最大の解析対象集団、OC、ANCOVA）

投与群	n	最小二乗平均値 （標準誤差）	プラセボ群との 最小二乗平均値の差	p 値
プラセボ群	144	-0.06995 (0.08798)	-	-
ボルチオキセチン群	153	-0.02078 (0.08551)	0.04917	0.6751
デュロキセチン群	144	-0.09610 (0.08722)	-0.02615	0.8269

あらかじめ規定した階層的手順は中止したため、検定の多重性は考慮されていない。
p 値は名目上の p 値である。

注意：本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはボルチオキセチンとして 10mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態により 1 日 20mg を超えない範囲で適宜増減するが、増量は 1 週間以上の間隔をあけて行うこと。」である。

j）MADRS 反応率（副次評価項目）

各評価時点（LOCF）における MADRS 反応率では、ボルチオキセチン 5mg 群の投与 6 週時点以降及びデュロキセチン群の投与 4 週時点以降で、プラセボ群に対するオッズ比の p 値はいずれも 0.05 未満であった。

■各評価時点における MADRS 反応率（最大の解析対象集団、LOCF、ロジスティック回帰分析）

評価時点	投与群	n	最小二乗平均値（標準誤差）	オッズ比	p 値
1 週	プラセボ群	145	0.05 (0.02)	-	-
	ボルチオキセチン群	154	0.04 (0.02)	1.14	0.8043
	デュロキセチン群	147	0.04 (0.02)	1.33	0.6064
2 週	プラセボ群	145	0.14 (0.03)	-	-
	ボルチオキセチン群	155	0.14 (0.03)	0.95	0.8910
	デュロキセチン群	148	0.21 (0.03)	0.55	0.0887
4 週	プラセボ群	145	0.26 (0.04)	-	-
	ボルチオキセチン群	155	0.34 (0.04)	0.66	0.1246
	デュロキセチン群	148	0.45 (0.04)	0.38	0.0005
6 週	プラセボ群	145	0.34 (0.04)	-	-
	ボルチオキセチン群	155	0.48 (0.04)	0.48	0.0058
	デュロキセチン群	148	0.62 (0.04)	0.25	<0.0001
8 週	プラセボ群	145	0.36 (0.04)	-	-
	ボルチオキセチン群	155	0.60 (0.04)	0.33	<0.0001
	デュロキセチン群	148	0.71 (0.04)	0.19	<0.0001

あらかじめ規定した階層的手順は中止したため、検定の多重性は考慮されていない。
p 値は名目上の p 値である。

k）MADRS 寛解率（副次評価項目）

各評価時点（LOCF）における MADRS 寛解率では、ボルチオキセチン 5mg 群の投与 8 週時点のみ及びデュロキセチン群の投与 4 週時点以降で、プラセボ群に対するオッズ比の p 値はいずれも 0.05 未満であった。

■各評価時点における MADRS 寛解率（最大の解析対象集団、LOCF、ロジスティック回帰分析）

評価時点	投与群	n	最小二乗平均値（標準誤差）	オッズ比	p 値
1 週	プラセボ群	145	0.03 (0.01)	-	-
	ボルチオキセチン群	154	0.02 (0.01)	1.68	0.4559
	デュロキセチン群	147	0.01 (0.01)	1.99	0.3601
2 週	プラセボ群	145	0.06 (0.02)	-	-
	ボルチオキセチン群	155	0.07 (0.02)	0.78	0.6173
	デュロキセチン群	148	0.07 (0.02)	0.89	0.8177
4 週	プラセボ群	145	0.15 (0.03)	-	-
	ボルチオキセチン群	155	0.19 (0.03)	0.75	0.3986
	デュロキセチン群	148	0.25 (0.03)	0.46	0.0185
6 週	プラセボ群	145	0.20 (0.04)	-	-
	ボルチオキセチン群	155	0.29 (0.04)	0.57	0.0564
	デュロキセチン群	148	0.37 (0.04)	0.36	0.0006
8 週	プラセボ群	145	0.21 (0.04)	-	-
	ボルチオキセチン群	155	0.34 (0.04)	0.47	0.0090
	デュロキセチン群	148	0.47 (0.04)	0.24	<0.0001

あらかじめ規定した階層的手順は中止したため、検定の多重性は考慮されていない。
p 値は名目上の p 値である。

注意：本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはボルチオキセチンとして 10mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態により 1 日 20mg を超えない範囲で適宜増減するが、増量は 1 週間以上の間隔をあけて行うこと。」である。

③ 安全性の結果

有害事象の発現頻度は、プラセボ群では 64.1％（93/145 例）、ボルチオキセチン 5mg 群では 64.1％（100/156 例）及びデュロキセチン群では 80.1％（121/151 例）であった。
二重盲検投与期間に発現した治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現頻度は、プラセボ群では 48.3％（70/145 例）、ボルチオキセチン 5mg 群では 51.9％（81/156 例）及びデュロキセチン群では 72.2％（109/151 例）であった。
二重盲検投与期間に発現した有害事象の程度は、ほとんどが軽度又は中等度であった。高度な有害事象の発現頻度は、プラセボ群では 4.8％（7/145 例）、ボルチオキセチン 5mg 群では 5.8％（9/156 例）及びデュロキセチン群では 6.0％（9/151 例）であった。
重篤な有害事象の発現頻度は、プラセボ群では 2.8％（4/145 例）、ボルチオキセチン 5mg 群では 0.6％（1/156 例）及びデュロキセチン群では 0.7％（1/151 例）であった。
治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は、プラセボ群の 1 例に発現したうつ病及びボルチオキセチン 5mg 群の 1 例に発現した大うつ病であった。
中止に至った有害事象の発現頻度は、プラセボ群では 4.1％（6/145 例）、ボルチオキセチン 5mg 群では 6.4％（10/156 例）及びデュロキセチン群では 9.9％（15/151 例）であった。
本試験において死亡例はみられなかった。

（承認時資料：2019 年 9 月）

注意：本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはボルチオキセチンとして 10mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態により 1 日 20mg を超えない範囲で適宜増減するが、増量は 1 週間以上の間隔をあけて行うこと。」である。

2) 海外第Ⅲ相試験（12710A 試験）［外国人データ］[7)]

対象	12-17 歳（スクリーニング時）で大うつ病（DSM-V）と診断されている小児。スクリーニング来院時に CDRS-R*（小児うつ病評価尺度改訂版）スコアが 45 以上、CGI-S（Clinical Global Impression- Severity of illness）スコアが 4 以上 * Children's Depression Rating Scale-Revised（CDRS-R；小児うつ病評価尺度改訂版） 医師による面接により、小児及び青年のうつ病の有無及び重症度を測定する評価尺度であり、17 の項目の内、14 項目で言語性の評価（学業低下、物事を楽しめない、社会的引きこもり、睡眠・食欲障害、過度の疲労感、自殺念慮など）、3 項目で非言語性（憂うつな表情、活気のない話し方、自発性の低下）の評価を行う。 抑うつ症状は、言語性は 1~5 の 5 段階、非言語性は 1~7 の 7 段階で評価する。 合計スコアは 17（正常）~113（高度の抑うつ）であり、40 以上を「臨床的に意義のあるうつ」と評価する。
実施国	米国、欧州を中心とした 19 ヵ国
二重盲検治療期被験者数	615 例（男：女＝218（35.4%）: 397（64.6%））
投与方法･投与量及び投与期間	単盲検プラセボ導入期 4 週間＋二重盲検治療期 8 週間 心理社会的介入及びプラセボ、ボルチオキセチン 10mg、ボルチオキセチン 20mg 又は実薬対照群（国内未承認 SSRI）1 日 1 回投与
主要評価項目	治験薬開始後 8 週目におけるベースラインからの CDRS-R スコア変化量（経時測定データに対する混合効果モデル（MMRM））

①有効性の結果（主要評価項目）

ボルチオキセチン 10mg 群、20mg 群及びボルチオキセチン群（平均）のいずれにおいてもプラセボ群に対して統計学的有意差が示されなかった。

■最終評価時点（8 週目）におけるベースラインからの CDRS-R スコア変化量（MMRM）

	スコア変化量 最小二乗平均値 （標準誤差）	プラセボ群に対する 変化量の群間差 （95%信頼区間）	p 値
プラセボ群（n=137）	-18.22（1.22）	-	-
ボルチオキセチン群（平均）	-18.01（0.98）	0.21 (-2.41, 2.82)	0.8778
ボルチオキセチン 10mg 群（n=126）	-17.09（1.27）	1.13 (-1.94, 4.2)	0.4702
ボルチオキセチン 20mg 群（n=139）	-18.94（1.22）	-0.72 (-3.71, 2.27)	0.6373
実薬対照群（n=137）	-21.95（1.23）	-3.73 (-6.74, -0.72)	0.0152

注意：本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはボルチオキセチンとして 10mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態により 1 日 20mg を超えない範囲で適宜増減するが、増量は 1 週間以上の間隔をあけて行うこと。」である。

②安全性の結果（二重盲検治療期）

すべての有害事象の発現頻度は、ボルチオキセチン 20mg 群 95/161 例（59.0%）、ボルチオキセチン 10mg 群 69/147 例（46.9%）、実薬対照群 75/153 例（49.0%）及びプラセボ群 63/154 例（40.9%）であった。

主な有害事象（いずれかの群で発現頻度が 5%以上の有害事象）は、ボルチオキセチン 20mg 群、ボルチオキセチン 10mg 群、実薬対照群及びプラセボ群それぞれで悪心が 31 例（19.3%）、21 例（14.3%）、10 例（6.5%）、7 例（4.5%）、頭痛が 20 例（12.4%）、23 例（15.6%）、10 例（6.5%）、12 例（7.8%）、嘔吐が 15 例（9.3%）、7 例（4.8%）、8 例（5.2%）、1 例（0.6%）、上咽頭炎が 10 例（6.2%）、6 例（4.1%）、10 例（6.5%）、5 例（3.2%）、下痢が 9 例（5.6%）、5 例（3.4%）、7 例（4.6%）、5 例（3.2%）、浮動性めまいが 7 例（4.3%）、11 例（7.5%）、6 例（3.9%）、5 例（3.2%）であった。

重篤な有害事象は、ボルチオキセチン 20mg 群で自殺念慮が 3 例、うつ病、髄膜炎、細菌性肺炎、自殺企図、ウイルス性上気道感染が各 1 例、ボルチオキセチン 10mg 群で自殺念慮、虫垂炎、ウイルス性気管支炎、胃腸炎が各 1 例、実薬対照群で自殺念慮が 2 例、頭部損傷が 1 例、プラセボ群でウイルス性消化管感染が 1 例であった。

投与中止に至った有害事象は、ボルチオキセチン 20mg 群で自殺念慮が 3 例、悪心、嘔吐が各 2 例、うつ病、髄膜炎、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、頭痛が各 1 例、ボルチオキセチン 10mg 群で、自殺念慮、悪心、頭痛、妊娠が各 1 例、実薬対照群で自殺念慮が 2 例、不安、うつ病、白血球数減少が各 1 例、プラセボ群で不眠症、口内乾燥、胃腸炎、知覚過敏が各 1 例であった。

注意：本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはボルチオキセチンとして 10mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態により 1 日 20mg を超えない範囲で適宜増減するが、増量は 1 週間以上の間隔をあけて行うこと。」である。

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

再審査期間中である。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

(7) その他

該当資料なし

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

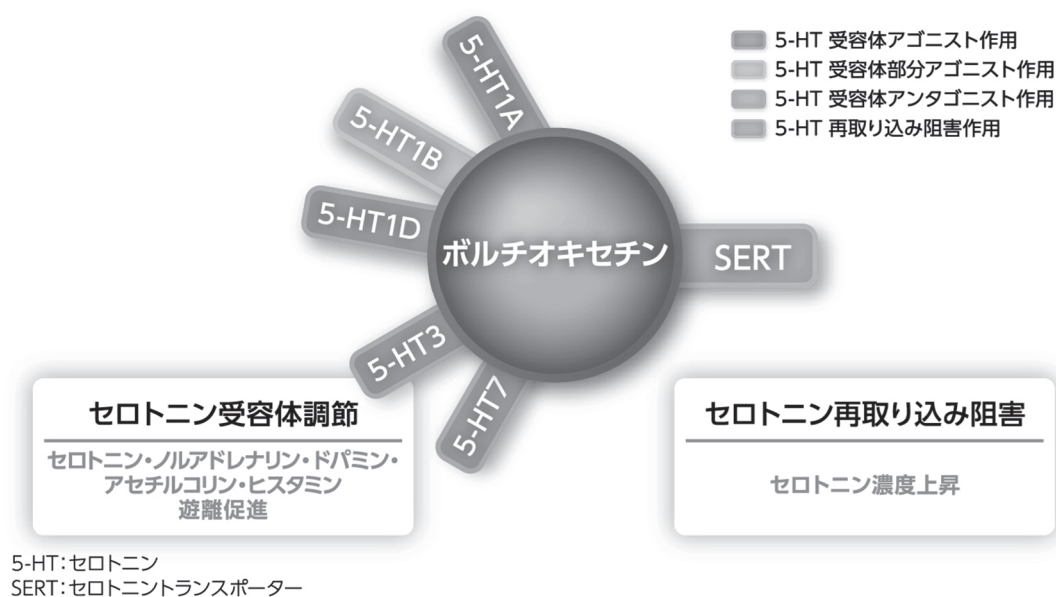
ボルチオキセチンは、新規の作用機序を有する抗うつ薬であり、選択的セロトニン再取り込み阻害薬（SSRI）、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬（SNRI）及びノルアドレナリン作動性・特異的セロトニン作動性抗うつ薬（NaSSA）とは異なる分類に属する。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

ボルチオキセチンはセロトニン再取り込み阻害作用並びにセロトニン受容体調節作用（5-HT_3、5-HT_7及び5-HT_{1D}受容体アンタゴニスト作用、5-HT_{1B}受容体部分アゴニスト作用、5-HT_{1A}受容体アゴニスト作用）を有する。セロトニン再取り込み阻害作用（cIC_{50}＝5.4nmol/L）は、ノルアドレナリン再取り込み阻害作用（cIC_{50}＝107nmol/L）やドパミン再取り込み阻害作用（cIC_{50}＝1470nmol/L）と比較してより強力である。

（承認時資料：2019年9月）

■作用機序の概念図

監修：東京医科大学 精神医学分野 主任教授 井上 猛

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) *In vitro*試験

ヒト受容体の結合親和性プロファイル

ヒト及びラットの標的分子発現細胞又はラット脳組織を用いてボルチオキセチンの *in vitro* 結合親和性及び機能性試験を実施した結果、h5-HT_3、h5-HT_7、h5-HT_{1D}、h5-HT_{1B}、h5-HT_{1A}の各受容体及び hSERT に対するボルチオキセチンの結合親和性は 100nmol/L 未満であった。

■ヒト又はラット 5-HT_3、5-HT_7、5-HT_{1D}、5-HT_{1B}、5-HT_{1A}受容体及び SERT を発現させた組換え細胞株／大脳皮質組織におけるボルチオキセチンの *in vitro* 特性

標的	ヒト			ラット		
	結合親和性	機能的活性		結合親和性	機能的活性	
	Ki (nmol/L) [a]	IC_{50}/EC_{50} (nmol/L)	Kb[b] (nmol/L)	Ki (nmol/L) [a]	IC_{50} (nmol/L)	Kb[b] (nmol/L)
5-HT_3受容体アンタゴニスト作用	3.7[c]	12[d] 10[e]	3.5[d]	1.1[c]	0.18[d]	ND
5-HT_7受容体アンタゴニスト作用	19.2[c, g]	1271[e]	450[e]	200[e]	11000[e]	2080[e]
5-HT_{1D}受容体アンタゴニスト作用	54.2[c]	369[c]	25	3.7[c]	260[c]	43[c]
5-HT_{1B}受容体部分的アゴニスト作用	33[f]	120, IA＝55%[g] 460, IA＝22%[h]	NR	17[i]	ND	NR
5-HT_{1A}受容体アゴニスト作用	15[c]	200, IA＝96%[c]	NR	232[i]	ND	NR
SERT 阻害作用	1.06[e] 1.6[j]	5.9[c]	5.4[c, k]	ND	5.3[l]	ND

IA＝固有活性（フルアゴニストと比較した相対的有効性）、ND＝測定せず、NR＝関連性なし。

a) Y nmol/L ボルチオキセチン＝0.29845 x Y ng/mL ボルチオキセチン

b) Kb＝IC_{50}/（1＋（[A]/(本試験のアゴニストの EC_{50}))、EC_{50}は 50%有効濃度、[A] はアゴニストの濃度。

c) チャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞

d) アフリカツメガエル卵母細胞

e) ヒト胎児由来腎臓細胞-293 変異株（HEK-293）細胞

f) ヒト子宮頚がん由来細胞株（HeLa）細胞

g) HeLa 細胞でのグアノシン 5’-O-[γ-チオ]三リン酸（GTPγS）測定試験

h) HeLa 細胞での環状アデノシン一リン酸（cAMP）測定試験

i) 大脳皮質

j) Peak Rapid 293 細胞

k) cIC_{50}＝IC_{50}/（1＋S/Km)。S は放射能-基質濃度、Kn はトランスポーターの放射能 - 基質濃度に対する Michaelis-Menten 定数。

l) シナプトソーム

（承認時資料：2019 年 9 月）

2) *Ex vivo*及び *in vivo*試験

① ラット脳内における 5-HT_3の *ex vivo* 受容体占有率

雄性 Sprague-Dawley ラットへのボルチオキセチンの急性皮下投与により、5-HT_3受容体占有率は 0.001～1.0mg/kg の範囲で増加し（32～103%）、投与後 1 時間の 50%有効量（ED_{50}）値は 0.004mg/kg であった。

（承認時資料：2019 年 9 月）

② ラット脳内における 5-HT_{1B}の *ex vivo* 受容体占有率

雄性 Sprague-Dawley ラットへのボルチオキセチンの急性皮下投与により、5-HT_{1B}受容体占有率は増加し、投与後 1 時間の ED_{50}値は 3.3mg/kg であった（n＝3）。対照薬である 5-HT_{1B}受容体選択的アンタゴニストのSB216641 の7.5mg/kg皮下投与後1時間の受容体占有率は約30%であった。

（承認時資料：2019 年 9 月）

③ ラット脳内における5-HT_{1A}の *in vivo* 受容体占有率

雄性 Sprague-Dawley ラットへボルチオキセチンを 2.5、5、10、20mg/kg の用量で急性皮下投与した結果、投与後 1 時間でそれぞれ 6.8%、28.4%、34.7%、43.8%の 5-HT_{1A}受容体占有率の増加を示した（n＝3）。同試験で対照薬であるピンドロールを 3mg/kg の用量で静脈内投与した結果、73.1%の受容体占有率を示した。

（承認時資料：2019 年 9 月）

④ ラット脳内における SERT 占有率

雄性 Sprague-Dawley ラットへの急性皮下又は経口投与により、ボルチオキセチンの SERT 占有率は増加し、ED_{50} 値はそれぞれ 0.63mg/kg 又は 11.7mg/kg となった（n＝3）。雄性 Sprague-Dawley ラットに埋め込み浸透圧ミニポンプで 3 日間、2.5mg/kg/日及び 5mg/kg/日の用量でボルチオキセチンを亜慢性皮下投与した結果、VHip の SERT 占有率は、それぞれ 22%（推定値）及び 41%（n＝11）、それに対応する血漿中濃度は 36ng/mL 及び 87ng/mL であった。

■ラット脳内におけるボルチオキセチンの *ex vivo* 及び *in vivo* 占有率データの概要

試験名	皮下投与量 (mg/mL)	血漿中曝露量 (ng/mL)	脳内曝露量 (ng/g)	占有率 (%)
ラット脳内の 5-HT_3占有率、 急性投与	0.0010 0.010 0.10 1.0	- 0.8 6.8 63	4.5 8.7 107 660	32 56 94 103
対照薬： オンダンセトロン	1.0[a]	ND	ND	39
ラット脳内の 5-HT_{1B}占有率、 急性投与	2 4 8 16	80 198 514 663	770 1,967 7,757 12,333	36 53 79 81
対照薬： SB216641	7.5	ND	ND	31
ラット脳内の 5-HT_{1A}占有率	2.5 5 10 20	166 283 463 898	1,849 6,104 15,572 19,759	6.8 28 35 44
対照薬： ピンドロール	3[b]	ND	ND	73
ラット脳内の SERT 占有率、 急性投与	0.08 0.19 0.79 1.95 3.9 7.9 2.5[c] 5.0[c] 10[c] 20[c]	9 20 188 142 486 619 4 19 33 86	73 200 1,308 1,287 3,639 10,104 130 350 859 2,561	約 20 約 30 約 50 約 65 約 80 約 95 5 約 30 約 45 75
ラット脳内の SERT 占有率、 亜慢性投与	2.5, 3 日間 5.0, 3 日間	36 87	ND	22, VHip 41, VHip

ND＝測定せず。VHip：腹側海馬

a) 腹腔内投与 b) 静脈内投与 c) 経口投与

（承認時資料：2019 年 9 月）

3) *In vivo* 作用機序試験

① マウスにおける 5-HTP 誘発行動への作用の増強

ボルチオキセチンは雄性 CD-1 マウスに 5-HTP と併用した際、7.9mg/kg 及び 15.8mg/kg の用量において皮下投与後 30～55 分で 5-HT に関連した顕著な行動変化を誘発した（n＝7）。これらの作用は、脳内曝露量がおよそ 3000ng/g に達した時点から認められた。

（承認時資料：2019 年 9 月）

② 5-HT_3 受容体に対する *in vivo* 活性

雄性 Wistar ラットにボルチオキセチンを 0.01～3mg/kg 及び対照薬として 5-HT_3 受容体アンタゴニストのオンダンセトロンを 0.003～0.3mg/kg の用量で皮下投与すると、いずれの場合も 5-HT 誘発性 Bezold-Jarisch 反射が抑制され、ED_{50} 値はそれぞれ 0.11mg/kg 及び 0.021mg/kg であった。

（承認時資料：2019 年 9 月）

③ 急性及び亜慢性投与のラット脳内における細胞外神経伝達物質濃度への影響

a) 急性投与によるラット脳内における 5-HT、ノルエピネフリン（NE）、ドパミン（DA）、アセチルコリン（ACh）の細胞外濃度への影響

雄性 Wistar ラットへのボルチオキセチンの急性投与により（2.5、5、10mg/kg 皮下投与）、内側前頭前皮質（mPFC）及び腹側海馬（VHip）の 5-HT、NE 及び DA 濃度に統計学的に有意な増加が認められた。本試験において、mPFC の 5-HT、NE、DA に対する最小有効量（MED）は、それぞれ 2.5mg/kg、5mg/kg、10mg/kg であった。VHip の 5-HT、NE、DA 濃度に対する MED は、それぞれ 2.5mg/kg、5mg/kg、5mg/kg であった。

これらの試験系においてボルチオキセチン投与によるグルタミン酸や ACh 濃度への影響は見られなかった。ボルチオキセチンの急性投与により（2.5、5、10mg/kg 皮下投与）、側坐核（NAS）においては 5-HT 濃度のみに統計学的に有意な上昇が認められ、NE 及び DA 濃度には有意な変化は認められなかった。

b) 急性投与によるラット脳内細胞外 ACh 濃度への影響

灌流液にネオスチグミン（可逆的コリンエステラーゼ阻害薬）500nmol/L を添加した条件で、自由行動下の雄性 Sprague-Dawley ラットを用いたボルチオキセチンの急性投与試験（2.5、5、10mg/kg 皮下投与）を実施した。この条件下において、VHip 及び mPFC の細胞外 ACh 濃度に統計学的に有意な上昇が認められた（MED＝5mg/kg）。この結果から、過去に実施されたマイクロダイアリシス試験で ACh 濃度の上昇が認められなかったのは、コリンエステラーゼによる ACh の急速な酵素分解が原因と考えられた。

c) 急性投与によるラット脳内のヒスタミン（HA）及び γ-アミノ酪酸（GABA）の細胞外濃度への影響

ボルチオキセチンの 5、10mg/kg 皮下投与により、雄性 Wistar ラットの mPFC の細胞外 HA 濃度に統計学的に有意な上昇が認められた。一方、この脳領域における GABA 濃度に影響は見られなかった。

d) 3 日間投与によるラット脳内細胞外 5-HT 濃度への影響

ボルチオキセチンを 5mg/kg/日の用量で、埋め込み浸透圧ミニポンプを用いて 3 日間皮下投与した結果、雄性 Sprague-Dawley ラットの VHip の細胞外 5-HT 濃度に統計学的に有意な上昇が認められた。この用量の投与において、*in vivo* 結合実験で評価した結果、SERT 占有率は約 41％であった。

e) 3 日間投与によるラット脳内細胞外神経伝達物質濃度への影響

雄性 Wistar ラットに対して、ボルチオキセチンの 3 日間の亜慢性投与により（投与量 10、19、28mg/kg/日、SERT 占有率 57～98％）、溶媒投与の対照群との比較において、mPFC の細胞外 5-HT 濃度に統計学的に有意な上昇が認められた。さらに、ボルチオキセチン投与により（投与量 19 又は 28mg/kg/日、SERT 占有率 89～98％）、VHip の細胞外 5-HT 濃度も対照群に比べて有意に上昇した。

（承認時資料：2019 年 9 月）

④ 背側縫線核（DRN）における 5-HT 作動性ニューロン発火への影響

雄性 Sprague-Dawley ラットに対しての急性静脈内投与により、DRN の 5-HT ニューロン発火が抑制され、その ED_{50} 値は 0.55mg/kg であった。これは、$5\text{-}HT_{1A}$ 受容体アンタゴニストである WAY-100635 の投与により回復するため、細胞体樹状突起の $5\text{-}HT_{1A}$ 受容体を介した作用と考えられる。ボルチオキセチン投与により約 50%の SERT 占有率でニューロン発火活動が 50%抑制されたが、フルオキセチンではニューロン発火活動の 50%抑制に 80%以上の SERT 占有率が必要であった。これらの試験結果から、ボルチオキセチンはフルオキセチンとは異なる薬理学的作用機序を介して 5-HT ニューロンの発火を制御していることを示唆する所見と考えられた。

ボルチオキセチンを浸透圧ミニポンプを用いて皮下投与し、血漿中濃度を定常状態に維持した状況下で（5mg/kg/日を皮下投与、SERT 占有率 40～50%に相当、投与後 10 時間まで統計学的に有意な DRN におけるニューロンの発火の抑制が認められた。発火頻度は投与後 24 時間で対照群と同程度にまで回復した。ボルチオキセチン投与により見られた急速な回復とは異なり、SSRI であるフルオキセチン（10mg/kg/日）を皮下投与した場合、ニューロン発火が対照群と同程度にまで回復するのに、7～14 日間を要した。

これらの所見と一致して、ボルチオキセチン（投与量 5mg/kg/日）を浸透圧ミニポンプで 3 日間皮下投与した結果、$5\text{-}HT_{1A}$ 受容体アゴニストであるフレシノキサン（100～700μg/kg を静脈内投与）への応答の低下が認められた。この結果は細胞体樹状突起の $5\text{-}HT_{1A}$ 受容体の脱感作を示唆する所見と考えられた。

（承認時資料：2019 年 9 月）

⑤ DRN の 5-HT ニューロン発火への作用における $5\text{-}HT_3$ 受容体アゴニスト作用の関与

麻酔した雄性 Sprague-Dawley ラットを用いた *in vivo* 電気生理試験により、ボルチオキセチン単独投与又は選択的 $5\text{-}HT_3$ 受容体アゴニストである SR57227 併用投与による、DRN における 5-HT ニューロンの発火への急性作用を評価した。

$5\text{-}HT_3$ 受容体アゴニスト SR57227（5μg/kg、静脈内投与）は、ボルチオキセチンの発火抑制作用を阻害した。さらに、ボルチオキセチン持続投与による 5-HT ニューロン発火頻度の低下からの急速な回復（24 時間）は、$5\text{-}HT_3$ 受容体アゴニスト SR57227 の併用により遅延した。これらの所見は、ボルチオキセチンの $5\text{-}HT_3$ 受容体アンタゴニスト作用が 5-HT ニューロン発火活動の制御に重要な役割を果たしているとの見解をさらに裏付けるものであり、この化合物の *in vivo* 薬理学的プロファイル全体に寄与する可能性を示すものである。

（承認時資料：2019 年 9 月）

⑥ 青斑核（LC）及び腹側被蓋野（VTA）における NE 及び DA 作動性ニューロン発火への影響

麻酔した雄性 Sprague-Dawley ラットを用いたボルチオキセチンの累積投与（2.5～10mg/kg、静脈内投与）の結果、VTA の DA ニューロン発火には影響が見られず、LC の NE ニューロン発火にわずかな影響（20%程度の低下）が認められた。

（承認時資料：2019 年 9 月）

4) 抗うつ又は抗不安作用の予測モデルにおける行動試験、並びに海馬細胞増殖及び成熟に対する影響（*in vivo*）

① マウス新規性誘発摂食抑制試験

オープンフィールドのような新規の嫌悪環境下に置かれたマウスは、空腹時でも摂食しようとしない。抗うつ薬又は抗不安薬の慢性投与により、この摂食潜時が短縮される。新規性誘発摂食抑制に関する本試験において、オープンフィールド環境下の 129SvEvTac マウスを 5 分間観察した。本行動試験の実施前 24 時間、ホームケージからすべての餌を取り除いた。試験時、餌ペレット 1 個（普通食）を箱の中心に置かれた白い紙のプラットフォーム上に置き、摂食潜時を記録した。ボルチオキセチンを 5mg/kg/日の用量で 21 日間経口投与した結果、ホームケージ内での摂食量には影響は見られず、摂食潜時に統計学的に有意な短縮が認められたことから（20mg/kg/日での経口投与では認められなかった）、ボルチオキセチンは抗うつ／抗不安薬様作用を有することを示唆する所見と考えられた。

（承認時資料：2019 年 9 月）

② マウス海馬歯状回における細胞増殖、成熟、生存の測定

臨床で使用されている抗うつ薬を慢性投与すると、海馬の細胞の増殖率が上昇し、新生ニューロンの成熟及び機能的統合に影響を及ぼすことが明らかとなっている。ボルチオキセチン及び対照薬であるフルオキセチンを投与したマウスの 5-ブロモ-2-デオキシウリジン（BrdU）陽性クラスター／細胞数を測定するため、上記新規性誘発摂食抑制試験の 129SvEvTac マウスに BrdU を投与（150mg/kg、腹腔内投与、安楽死処分 2 時間前）し、細胞増殖を評価した。
ボルチオキセチンを 5mg/kg/日の用量で 21 日間経口投与した結果、海馬歯状回において BrdU 様の免疫反応性を認めるクラスター数に統計学的に有意な上昇が認められた（n＝6-11）（20mg/kg/日の用量での 21 日間投与では認められなかった）。
また、新生ニューロン前駆細胞の生存率を評価するため、別のマウス群に投薬開始前の 3 日間、BrdU を 1 日 2 回投与した。ボルチオキセチン（5 及び 20mg/kg/日で経口投与）及びフルオキセチン（18mg/kg/日で経口投与）を 21 日間投与した結果、対照群との比較において、ダブルコルチン陽性未熟型ニューロンに三次元構造の樹枝状分枝の増加が認められた。これらの結果から、新性誘発摂食抑制試験に有効性を示す用量でのボルチオキセチンの持続的な曝露により、神経新生と未熟型ニューロンの成熟が促進されることを示唆する所見と考えられた。
（承認時資料：2019 年 9 月）

③ マウス尾懸垂試験 [8)]

抗うつ作用の評価に広く用いられている齧歯類モデルであるマウスの尾懸垂試験でボルチオキセチンを評価した。雄性 BALB/cCr マウスに 1.0、3.9、15.7mg/kg の用量でボルチオキセチンを皮下投与した。投与後 30 分より、6 分間の不動時間を測定した。ボルチオキセチンの 15.7mg/kg 投与により、不動時間は統計学的に有意に短縮した（n＝12）。
（承認時資料：2019 年 9 月）

④ マウス強制水泳試験 [8)]

抗うつ作用の評価に広く用いられている齧歯類モデルであるマウスの強制水泳試験で、ボルチオキセチンを評価した。雄性 NIH-Swiss マウスに 3.9、7.9、15.8mg/kg の用量でボルチオキセチンを皮下投与した。投与後 30 分より、6 分間試験をおこない、最後の 4 分間の不動時間、水泳時間、もがいた時間を測定した。ボルチオキセチンの 15.8mg/kg 投与により、不動時間は統計学的に有意に短縮し、水泳時間は増加した（n＝8-10）。
（承認時資料：2019 年 9 月）

⑤ ラット慢性軽度ストレスモデル

慢性軽度ストレスモデルでは、食餌や水の制限、ケージの 45 度傾斜、間欠照明、ケージの汚れ、ペアでの収容、又は軽度のストロボ光照射といったストレス要因下にラットを置く。これらのストレス要因によりスクロース嗜好性が低下し、スクロース溶液摂取量が大幅に減少する。こうした嗜好性の低下は、ストレス処置を継続中であっても、抗うつ薬の慢性投与によって回復することが可能である。本試験においては、雄性 Wistar ラットに 2 週間の初期ストレスを与えた後に、5 又は 10mg/kg/日の用量でボルチオキセチンを 5 週間腹腔内投与した（n＝8）。スクロース溶液摂取量により測定したストレス誘発の嗜好性の低下はボルチオキセチン投与により回復することはなかったが、対照薬イミプラミンは 10mg/kg/日の用量での腹腔内投与で有効性を示し、強制水泳試験及びビー玉隠し試験で得られた結果とは一致しなかった。
（承認時資料：2019 年 9 月）

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

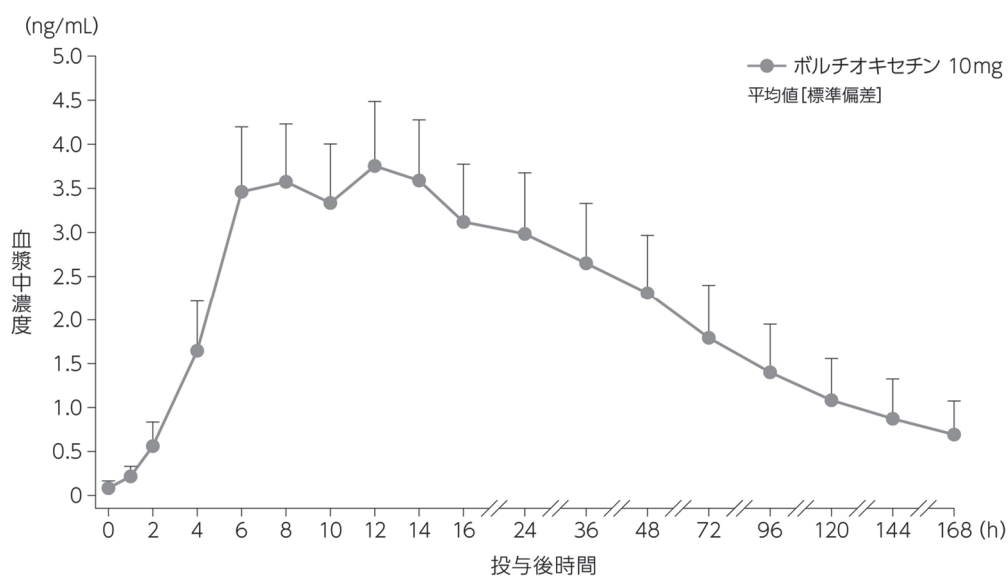
1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1）単回投与[9)]

健康成人男性（18 例）にボルチオキセチンとして 10mg を空腹時に単回投与したときのボルチオキセチンの血漿中濃度推移及び薬物動態学的パラメータは以下のとおり。

■血漿中濃度推移

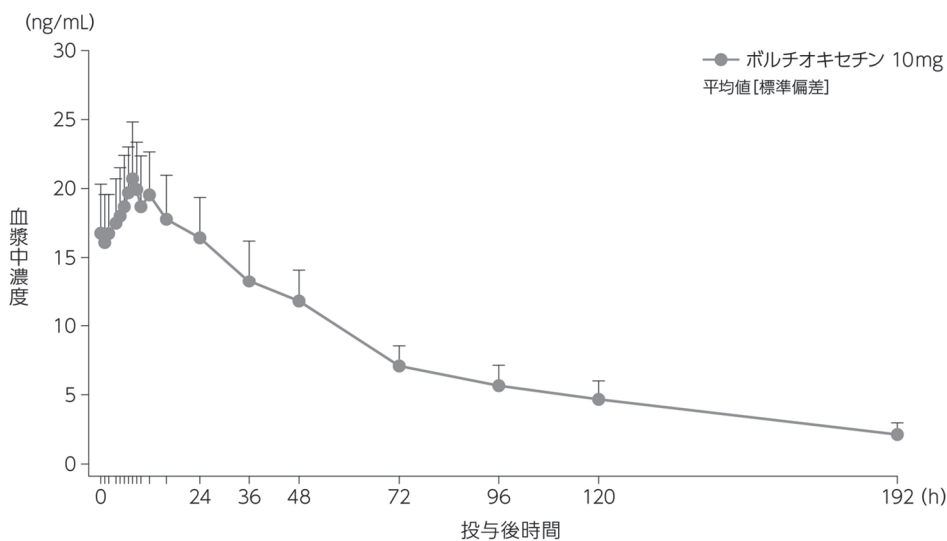
■薬物動態学的パラメータ

投与量	Cmax[a)] (ng/mL)	Tmax[b)] (h)	AUC_{168}[a)] (h･ng/mL)	$T_{1/2}$[a)] (h)
10mg	3.923（0.70785）	12.0（6-14）	289.9（88.126）	67.63（18.516）

a) 平均値（標準偏差）b) 中央値（最小-最大）

2) 反復投与[2)]

健康成人男性（6 例）に、ボルチオキセチンとして 10mg を 12 日間投与したときのボルチオキセチンの血漿中濃度推移及び薬物動態学的パラメータは以下のとおり。

■血漿中濃度推移

■薬物動態学的パラメータ

投与量	C_{max}[a)] （ng/mL）	T_{max}[b)] （h）	AUC_{24}[a)] （h･ng/mL）	$T_{1/2}$[a)] （h）
10mg	21.15（4.0451）	8.0（6-12）	431.7（76.023）	65.06（13.276）

a) 平均値（標準偏差）b) 中央値（最小-最大）

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響[10)]

健康成人男性（18 例）に対しボルチオキセチンとして 10mg を空腹時又は食後に投与したとき、Cmax 及び AUC は統計学的有意差は認められず（ANOVA）、食事の影響は認められなかった。

■薬物動態学的パラメータ

	AUClast （h･ng/mL）	AUC_{∞} （h･ng/mL）	AUC_{168} （h･ng/mL）	Cmax （ng/mL）	Tmax （h）[a)]
絶食下投与	277.05	339.97	277.05	3.86	12.00
食後投与	303.16	371.35	303.16	4.35	12.00
最小二乗平均値の比	1.0942 （1.0537, 1.1364）	1.0923 （1.0457, 1.1409）	1.0942 （1.0537, 1.1364）	1.1258 （1.0822, 1.1712）	NA

a) 中央値

最小二乗平均値及び最小二乗平均値の比（食後投与/絶食下投与）：点推定値（90%信頼区間）、NA：該当せず

2) 併用薬の影響

① CYP2D6 阻害薬（外国人データ）[1)]

健康成人（28 例）にボルチオキセチン 10mg 1 日 1 回と Bupropion（本邦未承認薬）150mg を 1 日 2 回反復併用投与したとき、ボルチオキセチンの AUC_{24} 及び Cmax は、単独投与時に比べ 2.3 倍及び 2.1 倍に増加した。

② 肝薬物代謝酵素の誘導作用を有する薬剤（外国人データ）[11)]

健康成人（14 例）にリファンピシン 600mg 反復投与時にボルチオキセチン 20mg を単回単独投与したとき、ボルチオキセチンの単回投与時に比べてリファンピシン併用投与時のボルチオキセチンの AUC は 77.20％低かった。

③ その他（外国人データ）

ボルチオキセチンとその他の薬剤［ケトコナゾール/フルコナゾール、オメプラゾール、Indiana cocktail（カフェイン、トルブタミド、デキストロメトルファン、ミダゾラムを含有）、ワルファリン、ジアゼパム、エタノール、アスピリン、リチウム］を併用したとき、薬物動態に明らかな影響は認められなかった。

（承認時資料：2019 年 9 月）

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

ノンコンパートメント及び母集団薬物動態解析モデルによる。

(2) 吸収速度定数

健康成人を対象とした母集団薬物動態解析の結果、吸収速度定数の母集団平均値の推定値は 0.142/h であった。

（承認時資料：2019 年 9 月）

(3) 消失速度定数

健康成人男性（20 例）にボルチオキセチン 10mg を絶食下単回投与したとき、見かけの消失相の消失速度定数［平均値（％CV）］は 0.01102（28.5）/h であった。

（承認時資料：2019 年 9 月）

(4) クリアランス

健康成人男性（20 例）にボルチオキセチン 10mg を絶食下単回投与したとき、見かけの全身クリアランス（CL/F）［平均値（％CV）］は 31.78（41.8）L/h であった。

（承認時資料：2019 年 9 月）

(5) 分布容積 [12)]

健康成人を対象とした母集団集団解析の結果、見かけの分布容積（V_z/F）の母集団平均値の推定値は約 2600L であった。

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

健康被験者を対象とした母集団薬物動態解析の結果、ボルチオキセチンの血漿中濃度は、CYP2D6の遺伝子型が Extensive Metabolizer の患者と比較して、Poor Metabolizer の患者で約 2 倍になることが想定された。[13)]（「**Ⅴ.4. 用法及び用量に関連する注意** 7.2」の項参照）
また、年齢はボルチオキセチンの CL/F に統計学的に有意な影響を及ぼした。最終モデルを用いて推定した高齢者（75 歳）におけるボルチオキセチンの曝露量（定常状態における AUC_{24}）は母集団平均値に比べ約 40%高くなることが推定された。

4. 吸収

バイオアベイラビリティ（外国人データ）[14)]
健康成人（22 例）に対しボルチオキセチンとして単回経口投与（20mg）及び静脈内投与（10mg）したときの、絶対的バイオアベイラビリティは 74.9%であった。

注意：本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはボルチオキセチンとして 10mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態により 1 日 20mg を超えない範囲で適宜増減するが、増量は 1 週間以上の間隔をあけて行うこと。」である。

吸収部位
Enterion™ カプセルを用いてボルチオキセチンを小腸上部又は下部で放出させたときのバイオアベイラビリティは類似しており、ボルチオキセチンは小腸全体にわたって吸収されると考えられた。（外国人データ）

＜参考＞［ラット］
ラットにおいては小腸及び大腸から門脈を介して未変化体として吸収され、リンパ経路を介した吸収の寄与は小さいことを示唆する所見と考えられた。

（承認時資料：2019 年 9 月）

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性（外国人データ）

PET 試験（10985 試験及び 12260A 試験）では、脳の各領域におけるボルチオキセチンの用量及び血漿中濃度に依存した 5-HTT 占有率の増加がみられた。このことは、ボルチオキセチンは血液脳関門を通過することを示唆する所見と考えられた。

（承認時資料：2019 年 9 月）

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし
＜参考＞［ラット］
妊娠 19 日目の雌ラットに[^{14}C]ボルチオキセチン 40mg/kg を経口投与したとき、胎児組織中の放射能は母体組織よりも低いことが示唆されたものの、投与後 2、4、8 時間において胎児組織中に放射能が検出された。このことから、ボルチオキセチン及びその由来成分は胎盤を通過して胎児に移行することが示された。

（承認時資料：2019 年 9 月）

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

＜参考＞［ラット］

出産直後のラットに[^{14}C]ボルチオキセチン 40mg/kg を経口投与したとき、乳汁及び血漿中の放射能濃度はそれぞれ投与後 6 及び 2 時間後に Cmax である 2.69 及び 2.31μg equiv. /mL に達し、その後放射能濃度は速やかに低下した。血漿中に対する乳汁中の放射能濃度は、投与後 2 時間から 72 時間まで 0.5-1.2 倍で推移した。これらのことから、ラットにおいてボルチオキセチン及びその由来成分は乳汁に移行し、一部は乳汁を介して排泄されることが明らかになった。

（承認時資料：2019 年 9 月）

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

＜参考＞［ラット］

ラットに[^{14}C]ボルチオキセチン 20mg/kg を経口投与したとき、血漿中及び膀胱、ハーダー腺、精巣以外のほとんど全ての組織における放射能濃度は投与後 2 時間で Cmax に達した。投与後 2 時間における放射能の組織内濃度は肝臓で最も高く、次いで肺、腸壁、腎臓、副腎、脾臓、胃壁、下垂体、膀胱、顎下腺、ハーダー腺、骨髄、膵臓、甲状腺、心臓、胸腺、脳、脊髄の順であった。これら組織内放射能濃度はいずれも血漿中濃度（1.934μg equiv./mL）よりも高く、[^{14}C]ボルチオキセチン及びその由来成分は広く組織に分布することがわかった。また、組織からの放射能の消失は速やかで、顕著な残留性を示す組織はなかった。

■[^{14}C]ボルチオキセチンをラットに単回経口投与したときの放射能の組織内濃度

組織	放射能濃度（μg/g、ボルチオキセチン換算値）				
	2 時間	8 時間	24 時間	72 時間	168 時間
血液 a)	1.785±0.538	0.674±0.190	0.096±0.014	0.034±0.002	0.020±0.001
血漿 a)	1.934±0.584	0.756±0.238	0.101±0.016	0.016±0.002	＜LOQ
脳	3.303±1.651	1.446±0.255	0.060±0.009	0.031±0.007	0.028±0.001
脊髄	2.294±1.136	1.563±0.244	0.145±0.027	0.050±0.012	0.054±0.005
下垂体	8.837±4.410	7.251±1.609	0.863±0.346	＜LOQ	＜LOQ
眼球	0.705±0.308	0.248±0.036	0.020±0.003	＜LOQ	＜LOQ
ハーダー腺	5.886±2.634	8.576±1.191	3.402±0.889	0.325±0.120	0.016±0.015
顎下腺	6.061±2.065	2.740±0.651	0.084±0.018	0.029±0.006	0.019±0.003
甲状腺	4.445±2.625	1.945±0.240	＜LOQ	＜LOQ	＜LOQ
胸腺	3.464±1.476	2.097±0.308	0.077±0.015	0.015±0.002	0.006±0.005
心臓	3.661±1.732	1.195±0.241	0.073±0.009	0.035±0.005	0.021±0.002
肺	31.296±10.749	15.077±3.922	0.306±0.059	0.054±0.006	0.030±0.004
肝臓	41.045±13.013	16.741±2.342	2.674±0.296	0.985±0.096	0.353±0.033
脾臓	9.760±4.113	3.656±0.612	0.141±0.022	0.061±0.007	0.048±0.006
膵臓	5.588±2.582	1.727±0.460	0.084±0.013	0.032±0.004	0.023±0.003
副腎	12.012±5.762	3.793±0.716	0.155±0.031	＜LOQ	＜LOQ
腎臓	18.027±4.309	6.662±1.490	0.656±0.066	0.261±0.016	0.145±0.011
精巣	1.489±0.587	1.765±0.268	0.590±0.129	0.037±0.014	0.012±0.001
骨格筋	1.624±0.665	0.708±0.088	0.026±0.005	0.008±0.007	＜LOQ
皮膚	1.870±0.755	0.851±0.148	0.084±0.018	0.035±0.008	0.017±0.005
白色脂肪	0.827±0.199	0.257±0.052	0.014±0.025	＜LOQ	＜LOQ
大腿骨	0.568±0.065	0.256±0.022	0.027±0.004	＜LOQ	＜LOQ
骨髄	5.588±1.909	2.757±0.874	0.103±0.031	＜LOQ	＜LOQ
膀胱	6.568±0.276	15.018±3.394	0.091±0.079	＜LOQ	＜LOQ
胃壁	9.702±3.020	2.108±0.107	0.054±0.008	0.017±0.002	0.011±0.001
腸壁	22.020±4.867	13.182±1.648	0.482±0.142	0.035±0.009	＜LOQ

a) μg/mL；ボルチオキセチン換算値

投与量；ボルチオキセチンとして 20mg/kg、平均値±標準偏差（n=3）、LOQ：定量下限値。

（承認時資料：2019 年 9 月）

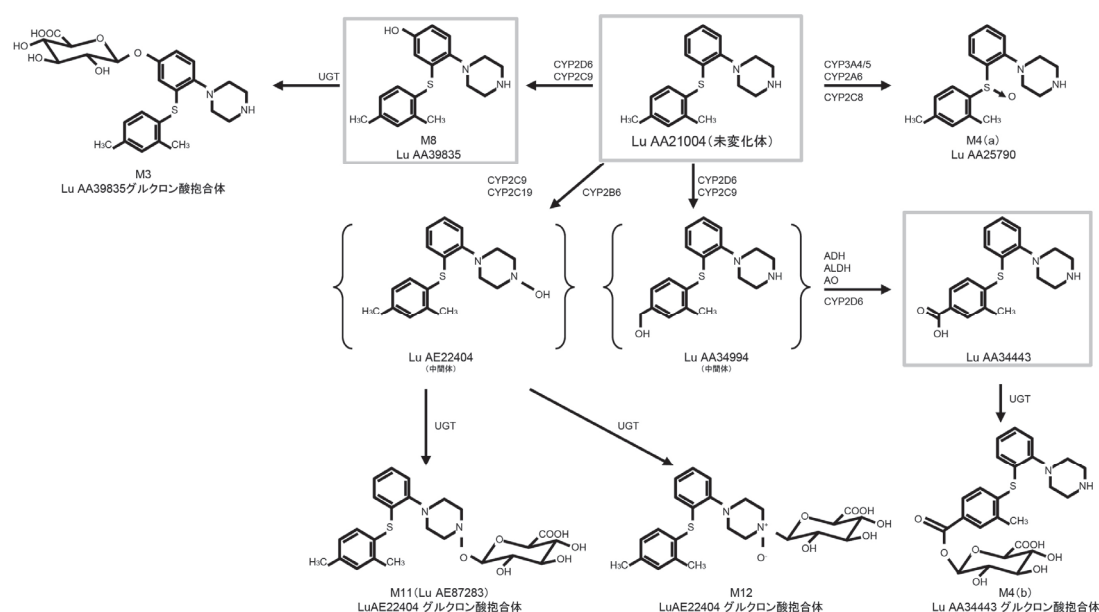
(6) 血漿蛋白結合率 15)

In vitro での血漿タンパク結合率は 98.2～99.3%であった。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

Lu AA21004（ボルチオキセチン）はヒト体内で主として酸化及びグルクロン酸抱合により広範な代謝を受ける。ヒト血漿中ではボルチオキセチンに加え、6 種類の代謝物〔Lu AA34443、Lu AA39835、M3（Lu AA39835 のグルクロン酸抱合体）、M4(b)（Lu AA34443 のグルクロン酸抱合体）、M11（Lu AE22404）及び M12（M11 のグルクロン酸抱合体）〕がみられた。

■ボルチオキセチンの推定代謝経路

Lu AA21004：ボルチオキセチン

括弧内に表記された中間体は *in vivo* 試験では検出されなかったが、*in vitro* 試験では認められた。

（承認時資料：2019 年 9 月）

(2) 代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率 16)

主に酸化及びグルクロン酸抱合により広範な代謝を受ける。ボルチオキセチンの代謝には複数の CYP 分子種（CYP2D6、CYP3A4/5、CYP2C19、CYP2C9、CYP2A6、CYP2C8 及び CYP2B6）が関与する。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率（*in vitro* 及び *in vivo*）

合計 75 の受容体を含む標準的なパネルスクリーニングにより、ボルチオキセチンの代謝物である Lu AA34443 及び Lu AA25790 の *in vitro* 薬理学的解析を実施した。これらの解析の結果、主代謝物はオピオイド作動性、5-HT 作動性、NE 作動性、コリン作動性、DA 作動性の標的を含むすべての標的に対して、ごくわずかな親和性を示したに過ぎなかった。

イヌ及びヒトの血漿中の Lu AA34443 の前駆体 Lu AA34994 の濃度は、ボルチオキセチンの濃度の 1%未満であった。Lu AA34994 は IC_{50} 値 7.9nmol/L で SERT を強力に阻害した。Lu AA34994 は、ヒトのオピオイド受容体へのリガンド結合を軽度に阻害し（Ki＝150-250nmol/L）、N ニューロン α-ブンガロトキシン（α-BGTX）-非感受性受容体（α4β24）及び N ニューロン α-BGTX-感受性（α7）受容体には作用しなかった。

ボルチオキセチンの代謝物 Lu AA39835 は、hSERT 阻害薬としてはボルチオキセチンと等活性であるが（Ki＝15.5nmol/L）、パネルスクリーニングに含まれるその他すべての標的に対して、ほとんど親和性を示さなかった。しかし、Lu AA39835 は血液脳関門をあまり透過しないため、SERT への親和性が *in vivo* で CNS での作用につながるとは想定できない。この見解は、マウスの 5-ヒドロキシトリプトファン（5-HTP）増強行動試験において Lu AA39835 が 12.3mg/kg までの皮下投与で作用を示さなかったことからも支持される（n＝7）。

（承認時資料：2019 年 9 月）

7. 排泄

健康成人男性（6 例）に[^{14}C]-ボルチオキセチンとして 50mg を単回投与したとき、主に肝代謝を経て消失し、未変化体は、ほぼ検出されず、代謝物は主に尿中及び糞便中に排泄された [17]。また、投与 360 時間後までに総放射能の約 59%が尿中に、26%が糞便中に排泄された [17]。

注意：本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはボルチオキセチンとして 10mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態により 1 日 20mg を超えない範囲で適宜増減するが、増量は 1 週間以上の間隔をあけて行うこと。」である。

8. トランスポーターに関する情報

ボルチオキセチンは P-糖蛋白質の良好な基質ではないと考えられ、P-糖蛋白質の弱い阻害作用を示す。P-gp に対する IC_{50} 値は 4.14μmol/L と算出された。

Breast cancer resistance protein（BCRP）、Bile salt export pump（BSEP）、Organic anion transporting polypeptide（OATP）1B1、OATP1B3、Organic anion transporter（OAT）1、OAT3、Organic cation transporter（OCT）1、OCT2、Multidrug and toxin extrusion（MATE）1 及び MATE2-K の発現ベシクル又は発現細胞を用いて、各トランスポーターに対するボルチオキセチンの阻害効果を検討した。その結果、ボルチオキセチンは OCT1、OCT2、MATE1 及び MATE2-K の輸送活性を阻害し、OCT1、OCT2、MATE1 及び MATE2-K に対する IC_{50} 値はそれぞれ 1.93、12.3、21.7 及び 43.7μmol/L と算出された。その他のトランスポーターに対してボルチオキセチンは阻害作用を示さなかった。

（承認時資料：2019 年 9 月）

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

(1) 腎機能障害患者（外国人データ）[18)]

ボルチオキセチンとして 10mg を投与したとき、軽度腎機能障害患者（Cockcroft-Gault の式で求めたクレアチニンクリアランス 51～80mL/min）（8 例）において、健康成人と比較しボルチオキセチンの AUC は 9.13％高く、Cmax は 10.50％低かった。中等度腎機能障害患者（30～50mL/min）（8 例）において、健康成人と比較しボルチオキセチンの AUC は 16.03％高かったが、Cmax は同程度であった。高度腎機能障害患者（30mL/min 未満）（9 例）において、健康成人と比較しボルチオキセチンの AUC 及び Cmax はそれぞれ 10.52％及び 8.18％高かった。

■薬物動態学的パラメータ

	n	AUClast（h･ng/mL）	Cmax（ng/mL）	Tmax（h）[a)]
軽度腎機能障害患者	8	250.56	4.08	10.00
健康成人	8	229.60	4.56	6.00
最小二乗平均値の比		1.0913（0.9142, 1.3027）	0.8950（0.7505, 1.0674）	NA
中等度腎機能障害患者	8	290.62	4.23	11.00
健康成人	8	250.48	4.20	8.00
最小二乗平均値の比		1.1603（0.9570, 1.4068）	1.0059（0.8460, 1.1959）	NA
高度腎機能障害患者	8	286.43	4.69	8.00
健康成人	8	259.17	4.33	8.00
最小二乗平均値の比		1.1052（0.9256, 1.3196）	1.0818（0.9313, 1.2565）	NA

a) 中央値

最小二乗平均値及び最小二乗平均値の比（腎機能障害患者/健康成人）：点推定値（90%信頼区間）、NA：該当せず

(2) 肝機能障害患者（外国人データ）

ボルチオキセチンとして 10mg を投与したとき、軽度肝機能障害患者（Child-Pugh 分類で重症度分類で Class A）（8 例）において、健康成人と比較しボルチオキセチンの AUC 及び Cmax はそれぞれ 9.07％及び 14.45％低かった。中等度肝機能障害患者（Class B）（8 例）において、健康成人と比較しボルチオキセチンの AUC 及び Cmax はそれぞれ 1.93％及び 16.12％低かった [19)]。

ボルチオキセチンとして 5mg を投与したとき、高度肝機能障害患者（Class C）（6 例）において、健康成人と比較しボルチオキセチンの AUC は 10％高く、Cmax は 24％低かった [20)]。

■薬物動態学的パラメータ

	n	AUClast（h･ng/mL）	Cmax（ng/mL）	Tmax（h）[a)]
軽度肝機能障害患者	8	299.96	3.98	8.00
健康成人	8	329.89	4.65	11.00
最小二乗平均値の比		0.9093（0.7071, 1.1696）	0.8555（0.7252, 1.0093）	NA
中等度肝機能障害患者	8	269.17	3.41	12.00
健康成人	8	274.48	4.07	7.00
最小二乗平均値の比		0.9807（0.7429, 1.2946）	0.8388（0.6654, 1.0576）	NA
高度肝機能障害患者	6	176.90	1.54	8.00
健康成人	6	161.71	2.04	10.00
最小二乗平均値の比		1.10（0.77, 1.59）	0.76（0.49, 1.15）	NA

a) 中央値

最小二乗平均値及び最小二乗平均値の比（肝機能障害患者/健康成人）：点推定値（90%信頼区間）、NA：該当せず

注意：本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはボルチオキセチンとして 10mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態により 1 日 20mg を超えない範囲で適宜増減するが、増量は 1 週間以上の間隔をあけて行うこと。」である。

(3) 高齢者[21)]

ボルチオキセチンとして 10mg を投与したとき、ボルチオキセチンの曝露量は、高齢男性のほうが成人男性に比べ約 9%高かった。

■ボルチオキセチンの曝露量

	健康成人男性（CPH-001 試験）			健康高齢男性（CPH-003 試験）		
	n	Cmax（ng/mL）	AUC∞（h･ng/mL）	n	Cmax（ng/mL）	AUC∞（h･ng/mL）
ボルチオキセチン 10mg 単回投与	6	3.52（0.77）	348.1（153.52）	8	4.22（0.93）	378.0（170.02）

平均値（標準偏差）

11. その他

該当資料なし

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2.2 モノアミン酸化酵素（MAO）阻害剤（セレギリン塩酸塩、ラサギリンメシル酸塩及びサフィナミドメシル酸塩）を投与中又は投与中止後 14 日間以内の患者［10.1、11.1.1 参照］

＜解説＞

2.1 医薬品全般に対する注意事項として設定した。
本剤の成分に対し過敏症の既往歴がある患者に投与した際に、過敏症が発現する可能性がある。（「Ⅷ. 8. (2) その他の副作用」の項参照）
なお、本剤の成分については「Ⅳ. 2. 製剤の組成」の項参照。

2.2 本剤は SERT の阻害作用を有しているため、モノアミン酸化酵素（以下、MAO）阻害剤との併用によりセロトニン症候群が発現する可能性があることから設定した。
（「Ⅷ. 7. (2) 併用注意とその理由」の項参照）

〈コラム 2：セロトニン症候群について〉
セロトニン症候群の臨床症状は多彩であり、症状は軽症から重症にまでおよぶ。軽症例では頻脈、発汗、散瞳、間歇的な振戦・ミオクローヌス、精神症状の変化等がみられ、発熱はないか軽度である。中等度以上の症例になると、腱反射亢進、持続的なミオクローヌス・振戦に筋強剛が加わり、発熱も 40℃近くになる。予後を左右するのは発熱で、40℃以上の高熱が持続する場合は、横紋筋融解症、腎不全、播種性血管内凝固等の併発の可能性が高くなり、死亡に至る場合もある。（「Ⅷ. 8. (1) 重大な副作用と初期症状 11.1.1」及び「Ⅷ. 10. 過量投与」の項参照）

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 2. 効能及び効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意 8.1 うつ症状を呈する患者は希死念慮があり、自殺企図のおそれがあるので、このような患者は投与開始早期ならびに投与量を変更する際には、患者の状態及び病態の変化を注意深く観察すること。［5.1、8.2-8.4、9.1.2、9.1.3、15.1.1 参照］ 8.2 不安、焦燥、興奮、パニック発作、不眠、易刺激性、敵意、攻撃性、衝動性、アカシジア／精神運動不穏、軽躁、躁病等があらわれることが報告されている。また、因果関係は明らかではないが、これらの症状・行動を来した症例において、基礎疾患の悪化又は自殺念慮、自殺企図、他害行為が報告されている。患者の状態及び病態の変化を注意深く観察するとともに、これらの症状の増悪が観察された場合には、服薬量を増量せず、徐々に減量し、中止するなど適切な処置を行うこと。［5.1、8.1、8.3、8.4、9.1.2-9.1.5、15.1.1 参照］ 8.3 自殺目的での過量服用を防ぐため、自殺傾向が認められる患者に処方する場合には、1 回分の処方日数を最小限にとどめること。［5.1、8.1、8.2、8.4、9.1.2、9.1.3、15.1.1 参照］ 8.4 家族等に自殺念慮や自殺企図、興奮、攻撃性、易刺激性等の行動の変化及び基礎疾患の悪化があらわれるリスク等について十分説明を行い、医師と緊密に連絡を取り合うよう指導すること。［5.1、8.1-8.3、9.1.2-9.1.5、15.1.1 参照］ 8.5 投与中止（突然の中止）により、不安、焦燥、興奮、浮動性めまい、錯感覚、頭痛及び悪心等があらわれることが報告されている。投与を中止する際には患者の状態を観察しながら慎重に行うこと。 8.6 眠気、めまい等があらわれることがあるので、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には十分注意させること。また、これらの症状を自覚した場合には、自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事しないよう患者に指導すること。

＜解説＞

8.1 「Ⅷ.6.(1)合併症・既往歴等のある患者 9.1.2」の項参照

8.2 SSRI 及び SNRI 並びに三環系、四環系抗うつ剤等との他害行為に関する副作用報告の検討に基づき、双極性障害患者、脳の器質的障害もしくは統合失調症の素因のある患者、又は衝動性が高い併存障害を有する患者では、他害行為が発生する可能性があるため慎重に投与する必要がある。これらの検討では、他害行為の多くは医薬品の副作用によるものなのか、原疾患又は併存障害の進展によるものなのかは明らかではないとされたが、患者及びその家族等に対して治療の経過における変化等には十分注意を払うべきことを注意喚起する必要がある。これらの検討には、本剤投与例は含まれていないが、抗うつ剤の一般的な注意事項として設定した。（「Ⅷ.6.(1)合併症・既往歴等のある患者 9.1.3、9.1.4 及び 9.1.5」の項参照）

8.3 重要な基本的注意とその理由 8.1 と同様に、うつ病患者では一般人口と比較して自殺リスクが高いことから、過量服用を防ぐために 1 回分の処方日数は最小限に留めること。治療に際しては常に自殺リスクを評価しながら治療方針を立案することが重要である（「Ⅷ.5 重要な基本的注意とその理由 8.1」の項参照）

8.4 重要な基本的注意とその理由 8.2 の本文に記載のとおり、本剤の投与により本項 8.2 に記載の症状があらわれるおそれがある。また、因果関係は明らかではないが、これらの症状・行動を来した症例において、自殺念慮、自殺企図、他害行為等の行動の変化及び基礎疾患が悪化するおそれがある。
これらのことから、患者及びその家族等に対して治療の経過における変化等には十分注意を払うべきことを注意喚起する必要があるため設定した。（「Ⅷ.6.(1)合併症・既往歴等のある患者 9.1.3、9.1.4 及び 9.1.5」及び「Ⅷ.5.重要な基本的注意とその理由 8.1 及び 8.2」の項参照）

8.5 一般的に抗うつ剤の突然の中止により中止後症状が発現することがある。

本剤の大うつ病性障害患者を対象に実施した日本を含む第Ⅱ/Ⅲ相国際共同試験（CCT-002 試験）で、中止後症状を評価したところ、Discontinuation Emergent Signs and Symptoms（DESS）合計スコア*には、投与量の増加に伴う明らかな増加はみられていない。

しかしながら、一般的な抗うつ剤の注意喚起を踏まえ、本剤の中止は慎重に行うことが望ましいことから設定した。

＊薬剤の中止後症状である神経過敏、不安等の 43 項目についてスコアリングを実施し、前回の評価以降新たに発現又は既存症状が悪化したと回答した項目数の要約統計量を投与群ごとに算出した。

8.6 本剤の海外第 I 相自動車運転能力評価試験（12689A 試験）では、本剤は自動車運転能力に対して影響を示さなかった。しかし、使用上の注意「副作用」の項に示すように本剤の国内臨床試験において、傾眠、めまい等が報告されていることから、抗うつ剤の一般的な注意事項に準じて設定した。（「Ⅷ.8.(2)その他の副作用」の項参照）

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 遺伝的に CYP2D6 の活性が欠損していることが判明している患者

［7.2、16.4、16.7.1 参照］

9.1.2 自殺念慮又は自殺企図の既往のある患者、自殺念慮のある患者

自殺念慮、自殺企図があらわれることがある。［5.1、8.1-8.4、9.1.3、15.1.1 参照］

9.1.3 双極性障害患者

躁転、自殺企図があらわれることがある。［5.1、8.1-8.4、9.1.2、15.1.1 参照］

9.1.4 脳の器質的障害又は統合失調症の素因のある患者

精神症状が増悪するおそれがある。［8.2、8.4、9.1.5 参照］

9.1.5 衝動性が高い併存障害を有する患者

精神症状が増悪することがある。［8.2、8.4、9.1.4 参照］

9.1.6 てんかん等の痙攣性疾患又はこれらの既往歴のある患者

痙攣があらわれるおそれがある。［11.1.2 参照］

9.1.7 出血傾向又は出血性素因のある患者

出血傾向が増強することがある。［11.2 参照］

9.1.8 緑内障又は眼内圧亢進の患者

症状を悪化させるおそれがある。

＜解説＞

9.1.1 「Ⅴ.4.用法及び用量に関連する注意 7.2」の項参照。

9.1.2 うつ病患者では一般人口と比較して自殺リスクが高く、治療に際しては常に自殺リスクを評価しながら治療方針を立案することが重要である。特に自殺企図の既往がある患者では自殺リスクがより高くなる。そのため、自殺念慮のある患者、自殺念慮又は自殺企図の既往のある患者に対しては慎重に投与する必要があることから設定した。（「**Ⅷ.5. 重要な基本的注意とその理由** 8.1～8.4」の項参照）

■臨床試験*における自殺念慮及び自殺行動に関連する有害事象の発現状況**

	プラセボ群 (n＝436)	本剤 10 mg 群 (n＝435)	本剤 20 mg 群 (n＝313)
短期投与試験の併合集計に用いた試験	6 (1.4)	10 (2.3)	3 (1.0)

	全体 (n＝280)
長期継続投与試験	16 (5.7)

例数（%）

＊臨床試験の概要

■短期投与試験の併合集計に用いた試験

・CCT-002 試験：大うつ病性障害患者を対象に本剤 5mg、10mg、20mg 又はプラセボを 1 日 1 回 8 週間投与した二重盲検並行群間比較試験の安全性解析対象集団を用いて集計

・CCT-003 試験：日本人の大うつ病性障害患者を対象に本剤 5mg、10mg 又はプラセボを 1 日 1 回 8 週間投与した二重盲検並行群間比較試験の安全性解析対象集団を用いて集計

・CCT-004 試験：日本人の反復性の大うつ病性障害患者を対象に本剤 10mg、20mg 又はプラセボを 1 日 1 回 8 週間投与した二重盲検並行群間比較試験の安全性解析対象集団を用いて集計

■長期継続投与試験

・OCT-001 試験：CCT-003 試験を完了した大うつ病性障害患者を対象に第 1～2 週目は本剤 10mg を、第 3～52 週目は本剤 5mg、10mg 又は 20mg を 1 日 1 回投与した非盲検可変用量長期継続投与試験の安全性解析対象集団を用いて集計

※承認用量である 10mg 群及び 20mg 群のデータを基に記載している。

＊＊自殺念慮及び自殺行動に関連する有害事象：MedDRA（ver. 21.0）標準検索式（Standardised MedDRA Queries：SMQ）における「自殺/自傷」の狭域に該当する事象（基本語）

9.1.3 双極性障害（躁うつ病）の抑うつエピソードに対して抗うつ剤を投与した際に、躁転及び頻回に各種の病相を呈する急速交代化等が生じることが報告されている。また、双極性障害の抑うつエピソードにおいては、自殺リスクが高いとされている。そのため、双極性障害患者に対しては慎重に投与する必要があることから設定した。（「**Ⅷ.5. 重要な基本的注意とその理由** 8.2 及び 8.4」の項参照）

9.1.4 SSRI 及び SNRI の他害行為に関する副作用報告の検討において、脳の器質的障害又は統合失調症の素因のある患者では、他害行為が発生する可能性があるため慎重に投与する必要があることから設定した。なお、これらの検討には、本剤投与例は含まれていないが、抗うつ剤の一般的な注意事項である。（「**Ⅷ.5. 重要な基本的注意とその理由** 8.2 及び 8.4」の項参照）

9.1.5　SSRI 及び SNRI の他害行為に関する副作用報告の検討において、衝動性が高い併存障害を有する患者では、他害行為が発生する可能性があるため慎重に投与する必要があることから設定した。なお、これらの検討には、本剤投与例は含まれていないが、抗うつ剤の一般的な注意事項である。（「Ⅷ.5.重要な基本的注意とその理由 8.2 及び 8.4」の項参照）

9.1.6 てんかん又は痙攣発作の既往は痙攣の危険因子であり、また、他の抗うつ剤では、てんかん又は痙攣発作との関連が示唆されていることから設定した。

本剤の国内臨床試験*では、痙攣に関連する有害事象**はみられていないが、一方で、本剤の非臨床試験では、イヌにおいて痙攣がみられた***。

また、海外製造販売後において、本剤との関連が疑われる痙攣に関連する有害事象（重篤例を含む）が報告されている。（「Ⅷ.8.(1)重大な副作用と初期症状 11.1.2」及び「Ⅷ.10.過量投与」の項参照）

＊臨床試験の概要については「Ⅷ.6.(1)合併症・既往歴等のある患者 9.1.2」の解説を参照

＊＊痙攣に関連する有害事象：「MedDRA SMQ（ver. 21.0）における「痙攣」の狭域に該当する事象（基本語）

＊＊＊非臨床試験（イヌ）

本剤の 13 週間毒性試験（イヌ）において、高用量（10mg/kg/日以上）で痙攣がみられた。痙攣に対する無毒性量は、52 週間毒性試験（イヌ）において 7.5mg/kg/日であった［本剤の最大臨床用量（20mg/日）におけるヒトの曝露量（AUC）の約 5 倍］。

9.1.7　SSRI は SERT 阻害作用を介して血小板凝集を抑制し、出血傾向を示す可能性が報告されている。本剤は、SERT の阻害作用を有するため、作用機序の観点から出血傾向を示す可能性が考えられることから設定した。

本剤臨床試験*での出血に関連する有害事象**の発現状況を以下に示す。転帰が死亡であった症例は 20mg 群でみられた以下の 2 例であった。

・くも膜下出血　　　1 例（本剤との関連は否定された）

・脳出血　　1 例（本剤との関連は否定されなかった）

また、海外においても頻度不明であるが、挫傷、斑状出血、鼻出血、胃腸出血、膣出血を含む出血が報告されている。

■臨床試験*における出血に関連する有害事象**の発現状況

	プラセボ群 (n＝436)	本剤 10 mg 群 (n＝435)	本剤 20 mg 群 (n＝313)
短期投与試験の併合集計に用いた試験	5 (1.1)	4 (0.9)	3 (1.0)

	全体 (n＝280)
長期継続投与試験	10(3.6)

例数（%）

＊臨床試験の概要については「Ⅷ.6.(1)合併症・既往歴等のある患者 9.1.2」の解説を参照

＊＊出血に関連する有害事象：SMQ における「出血関連用語（臨床検査用語を除く）」の狭域に該当する事象（基本語）

※承認用量である 10mg 群及び 20mg 群のデータを基に記載している。

〈コラム 3：SERT 阻害による血小板凝集抑制の作用機序について〉
セロトニン及び SERT は、血小板凝集に関与していることが知られている。
何らかの原因により血管内皮が傷害されると、血小板の血管壁への接着や凝集が促進され血小板血栓が形成される。
血小板からのセロトニン放出及びそれに続く血管壁や血小板に発現する 5-HT_{2A} 受容体にセロトニンが作用することが血小板凝集の過程において重要であることが報告されている。SERT が阻害されると血小板内のセロトニン欠乏及びセロトニン放出障害が引き起こされることから血小板凝集を抑制すると考えられている。

9.1.8 SSRI 及び SNRI ではセロトニンによる散瞳作用により隅角が閉塞するために、急激に眼圧が上昇する急性緑内障発作を発現する可能性が報告されている。本剤は SERT 阻害作用を有するため、作用機序の観点から緑内障又は眼内圧亢進の患者では症状を悪化させるおそれがあることから設定した。

〈コラム 4：閉塞隅角緑内障及び SERT 阻害による眼圧上昇の機序について〉
閉塞隅角緑内障では、隅角閉塞により眼圧が急激に上昇することがあり、これを急性緑内障発作と呼ぶ。急性緑内障発作では、眼痛、頭痛、吐き気などの自覚症状が出現する。
セロトニン及び SERT 阻害作用は、散瞳作用により眼圧を上昇させることで、急性緑内障発作に関与すると考えられている。
虹彩に存在する 5-HT_7 受容体にセロトニンが作用すると、瞳孔括約筋が弛緩し、散瞳を引き起こす。解剖学的に隅角が狭い（狭隅角）人では瞳孔の虹彩と水晶体との間も非常に狭くなっており、散瞳すると虹彩と水晶体の接触部分が増えるため、虹彩の間を通り、瞳孔をくぐって前房に入る房水の流れが遮断される。すると毛様体から分泌され続ける房水の圧力により、隅角が閉塞される。これにより房水が排出されず、眼圧が上昇する。
このように、SERT 阻害作用は散瞳作用により隅角を閉塞し、眼圧を上昇させると考えられている。

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

設定されていない

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。 9.5.1 ラット及びウサギの胚・胎児発生毒性試験において、催奇形作用及び胎児生存率への影響は認められなかった。なお、母動物に毒性がみられる用量〔ラット及びウサギにおいて、最大臨床用量（20mg/日）におけるボルチオキセチンの曝露量（AUC）のそれぞれ 30 倍以上及び 1 倍未満の曝露量〕において、胎児体重の減少及び骨化の遅延が認められている。また、ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験では、最大臨床用量（20mg/日）におけるボルチオキセチンの曝露量（Cmax）の 8.4 倍以上の曝露量で出生児の体重増加不良、発達遅延及び死亡率の増加が認められている。 9.5.2 妊娠末期に選択的セロトニン再取り込み阻害剤（SSRI）又はセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤（SNRI）を投与された女性が出産した新生児において、入院期間の延長、呼吸補助、経管栄養を必要とする、離脱症状と同様の症状が出産直後にあらわれたとの報告がある。 9.5.3 海外の疫学調査において、妊娠中に SSRI を投与された女性が出産した新生児において、新生児遷延性肺高血圧症のリスクが増加したとの報告がある。このうち 1 つの調査では、妊娠 34 週以降に生まれた新生児における新生児遷延性肺高血圧症発生のリスク比は、妊娠早期の投与では 2.4（95%信頼区間 1.2-4.3）、妊娠早期及び後期の投与では 3.6（95%信頼区間 1.2-8.3）であった。

＜解説＞

9.5　国内外で妊婦又は妊娠している可能性のある女性を対象とした臨床試験は実施しておらず、安全性は確立していないことから設定した。

9.5.1 本剤の非臨床試験成績に基づき設定した。

9.5.2 妊娠末期に SSRI 又は SNRI を投与された婦人が出産した新生児において、入院期間の延長、呼吸補助、経管栄養を必要とする、離脱症状と同様の症状が出産直後に発現したとの報告があることから設定した。

9.5.3 海外の疫学調査において、妊娠中、特に妊娠後期の SSRI の使用により、新生児遷延性肺高血圧症（PPHN）のリスクが増加したとの報告がある。

これらの観察研究では、本剤は解析対象に含まれていないため、妊娠中の本剤投与との関連は不明である。

SSRI が PPHN のリスクを増加させる機序は明らかではないが、セロトニンの血管収縮作用、肺平滑筋細胞の増殖作用及び一酸化窒素の合成阻害作用の関与が指摘されている。本剤は、SERT 阻害作用を有しているため、SSRI と同様に妊娠中の本剤投与により出生児で PPHN が発現する可能性が考えられることから設定した。

(6) 授乳婦

> **9.6 授乳婦**
> 治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ラットで乳汁中へ移行することが報告されている。

＜解説＞

本剤の非臨床試験成績に基づき設定した。

^{14}C で標識した本剤を、ラットに経口投与したところ、^{14}C で標識した本剤及びその由来成分の一部が授乳ラットにおいて乳汁へ移行し、乳汁を介して排泄されることが確認された。

(7) 小児等

> **9.7 小児等**
> 9.7.1 小児等を対象とした国内臨床試験は実施していない。
> 9.7.2 海外で実施された 18 歳以下の大うつ病性障害（DSM 注）-IV における分類）患者を対象とした、SSRI、SNRI 及びノルアドレナリン・セロトニン作動性抗うつ剤（NaSSA）のプラセボ対照の臨床試験において有効性が確認できなかったとの報告がある。［5.2 参照］
> 9.7.3 海外で実施された 12～17 歳の大うつ病性障害（DSM 注）-V における分類）患者を対象とした、本剤のプラセボ対照臨床試験において有効性が確認できなかったとの報告がある。［5.2 参照］
> 注）DSM：American Psychiatric Association（米国精神医学会）の Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders.（精神疾患の診断・統計マニュアル）

＜解説＞

9.7.1 国内では 20 歳未満の患者を対象とした本剤の臨床試験を実施しておらず、海外では 18 歳未満の患者を対象とした本剤の臨床試験を実施中であり、18 歳未満の患者における有効性及び安全性は確立されていないことから設定した。（「**Ⅴ.2.効能又は効果に関連する注意** 5.2」の項参照）

9.7.2 「**Ⅴ.2.効能又は効果に関連する注意** 5.2」の項参照

9.7.3 海外で実施した 12 歳から 17 歳の小児大うつ病患者を対象にした本剤のプラセボ対照二重盲検試験（12710A 試験）において、有効性に関しては、本剤 10mg 群、20mg 群及び本剤群（平均）のいずれにおいてもプラセボに対して統計学的有意差が示されなかったことから設定した。（「**Ⅴ.2.効能又は効果に関連する注意** 5.2」及び「**Ⅴ.5.(5)患者・病態別試験** 2)海外第Ⅲ相試験」の項参照）

注意：本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはボルチオキセチンとして 10mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態により 1 日 20mg を超えない範囲で適宜増減するが、増量は 1 週間以上の間隔をあけて行うこと。」である。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

慎重に投与すること。一般に高齢者では生理機能が低下していることが多く、また、低ナトリウム血症、抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）の危険性が高くなることがある。［11.1.3 参照］

＜解説＞

高齢者では生理機能が低下していることが多く、一般的に、医薬品の投与にあたっては常に十分な注意が必要である。

また、本剤の投与により低ナトリウム血症及び SIADH が発現する可能性があり、SSRI では、高齢者において、これらの事象の危険性が高くなるとの報告があることから設定した。

（「**Ⅷ. 8. (1) 重大な副作用と初期症状** 11.1.3」及び「**Ⅷ. 8. (1) 重大な副作用と初期症状** 11.1.3　解説　コラム 5」の項参照）

7. 相互作用

10. 相互作用

本剤は肝薬物代謝酵素 CYP2D6、CYP3A4/5、CYP2C19、CYP2C9、CYP2A6、CYP2C8 及び CYP2B6 で代謝される。

(1) 併用禁忌とその理由

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
MAO 阻害剤 セレギリン塩酸塩 エフピー ラサギリンメシル酸塩 アジレクト サフィナミドメシル酸塩 エクフィナ ［2.2、11.1.1 参照］	セロトニン症候群があらわれることがあるので、左記薬剤を投与中又は投与中止後 14 日間以内の患者には投与しないこと。また、本剤投与後に左記薬剤を投与する際には 14 日間以上の間隔をあけること。	セロトニンの分解が阻害され、脳内セロトニン濃度が高まると考えられる。

＜解説＞

MAO 阻害剤：

セロトニン症候群はセロトニン作用を有する薬剤に共通のリスクであることから設定した。

本剤は、SERT の阻害作用を有するため、MAO 阻害剤との併用により、脳内セロトニン濃度が上昇し、セロトニン症候群等の重篤な副作用が発現する可能性がある。

非可逆的選択的 MAO-B 阻害剤であるセレギリン塩酸塩、ラサギリンメシル酸塩及びサフィナミドメシル酸塩により阻害された MAO-B 活性が回復するまでの期間に基づき、MAO 阻害剤の投与中止後に本剤を投与する際には、14 日間以内を併用禁忌とした。また、本剤投与後に MAO 阻害剤を投与する際は、本剤の見かけの終末消失相の消失半減期（約 66 時間）の少なくとも 5 倍の期間として、14 日間以上の間隔をあける必要がある。（「**Ⅷ. 2. 禁忌内容とその理由** 2.2」、「**Ⅷ. 8. (1) 重大な副作用と初期症状** 11.1.1」、「**Ⅷ. 10. 過量投与**」及び「**Ⅷ. 2. 禁忌内容とその理由** 2.2　解説　コラム 2」の項参照）

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
リネゾリド メチルチオニニウム塩化物水和物（メチレンブルー） ［11.1.1 参照］	セロトニン症候群等のセロトニン作用による症状があらわれるおそれがあるので、観察を十分に行うこと。	左記薬剤の MAO 阻害作用によりセロトニンの分解が阻害され､脳内セロトニン濃度が高まると考えられる。
セロトニン作用薬 トリプタン系薬剤 スマトリプタンコハク酸塩等 選択的セロトニン再取り込み阻害剤（SSRI） セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤（SNRI） セロトニン前駆物（L-トリプトファン）含有製剤又は食品 トラマドール塩酸塩含有製剤 メサドン塩酸塩 ペチジン塩酸塩含有製剤 タペンタドール塩酸塩 フェンタニル含有製剤 ペンタゾシン含有製剤 デキストロメトルファン臭化水素酸塩水和物含有製剤 炭酸リチウム等 セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート）含有食品 等 ［11.1.1 参照］		本剤はセロトニン再取り込み阻害作用を有するため、併用によりセロトニン作用が増強するおそれがある。
CYP2D6 阻害剤 パロキセチン塩酸塩水和物、キニジン硫酸塩水和物 等 ［7.2、16.4、16.7.1 参照］	本剤の血中濃度が上昇し、副作用があらわれるおそれがある。	本剤の代謝が阻害されるおそれがある。
肝薬物代謝酵素（CYP3A4/5、CYP2C19、CYP2C9、CYP2C8 及び CYP2B6）の誘導作用を有する薬剤 リファンピシン、カルバマゼピン、フェニトイン 等 ［16.4、16.7.2 参照］	本剤の血中濃度が低下し、作用が減弱するおそれがあるので、併用する場合は、患者の状態に応じて、本剤の用量を適宜調節すること。	本剤の代謝が促進されるおそれがある。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
出血傾向が増強する薬剤 非定型抗精神病剤 フェノチアジン系抗精神病剤 三環系抗うつ剤 アスピリン等の非ステロイド系抗炎症剤 ワルファリンカリウム 等	出血傾向が増強するおそれがある。	本剤の投与により血小板凝集能が阻害されるおそれがある。
アルコール（飲酒）	本剤投与中は飲酒を避けさせることが望ましい。	本剤との相互作用は認められていないが、他の抗うつ剤で作用の増強が報告されている。

＜解説＞

リネゾリド、メチルチオニニウム塩化物水和物：

リネゾリド及びメチルチオニニウム塩化物水和物は、いずれもMAO阻害剤として薬効を発揮するものではないが、それぞれ可逆的非選択的MAO阻害作用及びMAO-A阻害作用を有している。本剤は、SERTの阻害作用を有することから、これらの薬剤との併用により、脳内セロトニン濃度が上昇し、セロトニン症候群等のセロトニン作用による症状が発現する可能性が考えられることから設定した。

セロトニン作用薬：

セロトニン症候群はセロトニン作用を有する薬剤に共通のリスクであり、SSRI 等のセロトニン作動性の抗うつ剤の大量投与又は多剤併用時に発現することが多くみられる。

本剤は、SERT阻害作用を有することから、セロトニン作用薬やセイヨウオトギリソウ含有食品等との併用により、脳内セロトニン濃度が上昇し、セロトニン症候群等のセロトニン作用による症状が発現する可能性が考えられることから設定した。（「**Ⅷ.8.(1)重大な副作用と初期症状** 11.1.1」、「**Ⅷ.10.過量投与**」及び「**Ⅷ.2.禁忌内容とその理由** 2.2　解説　コラム2」の項参照）

CYP2D6阻害剤：

「**Ⅴ.4.用法及び用量に関連する注意** 7.2」の項参照

肝薬物代謝酵素の誘導作用を有する薬剤：

本剤の代謝に関連するCYP3A4/5、CYP2C19、CYP2C9、CYP2C8及びCYP2B6等の肝薬物代謝酵素の誘導作用*を有する薬剤の併用により、本剤の血中濃度が低下し、作用が減弱する可能性が考えられることから設定した。

海外第I相リファンピシンとの薬物相互作用試験（115試験）[11]では、本剤とCYP分子種に対して誘導作用を有するリファンピシンとの併用により、本剤のAUC及びCmaxは単独投与時と比較してそれぞれ約0.28倍及び約0.49倍であった。

＊CYP2D6及びCYP2A6は本剤の代謝に関与しているが、一般的には薬剤によって誘導されないCYPとされている。

出血傾向が増強する薬剤：

SSRIはSERT阻害作用を介して血小板凝集を抑制し、出血傾向を示す可能性があるため、出血傾向が増強する薬剤と併用する際には注意が必要とされている。

本剤は、SERTの阻害作用を有するため、作用機序の観点から出血傾向を示す可能性が考えられることから設定した。

なお、海外第Ⅰ相ワルファリンとの薬物相互作用試験（109 試験）及び海外第Ⅰ相アスピリンとの薬物相互作用試験（116 試験）では、本剤とワルファリン及びアスピリンとの併用において、本剤は両薬剤の薬物動態及び薬力学的作用に影響を及ぼさなかった。（「**Ⅷ. 6. (1) 合併症・既往歴等のある患者** 9.1.7　解説　コラム 3」及び「**Ⅷ. 8. (2) その他の副作用**」）の項参照）

アルコール：
SSRI は、エタノールとの併用により相互作用はみられていないが、他の抗うつ剤（三環系抗うつ剤、四環系抗うつ剤、デュロキセチン及びミルタザピン等）とエタノールの併用により、作用が増強することが注意喚起されていることから設定した。
なお、海外第Ⅰ相エタノールとの薬物相互作用試験（110 試験）では、本剤とエタノールとの併用により、本剤及びエタノールはそれぞれの薬物動態に影響を及ぼさなかった。また、本剤はエタノールの薬力学的作用に影響を及ぼさなかった。

8. 副作用

11. 副作用
次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用
11.1.1 セロトニン症候群（頻度不明）
不安、焦燥、興奮、錯乱、発汗、下痢、発熱、高血圧、固縮、頻脈、ミオクローヌス、自律神経不安定等があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、体冷却、水分補給等の全身管理とともに適切な処置を行うこと。セロトニン作用薬との併用時には、特に注意すること。［2.2、10.1、10.2 参照］
11.1.2 痙攣（頻度不明）
［9.1.6 参照］
11.1.3 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）（頻度不明）
低ナトリウム血症、低浸透圧血症、尿中ナトリウム排泄量の増加、高張尿、痙攣、意識障害等を伴う抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）があらわれるおそれがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、水分摂取の制限等適切な処置を行うこと。高齢者、肝硬変を有する患者、SIADH、低ナトリウム血症を起こすことが知られている薬剤を投与中の患者等では特に注意すること。［9.8 参照］

＜解説＞
11.1.1 セロトニン症候群：
セロトニン症候群はセロトニン作用を有する薬剤に共通のリスクであり、重症化した場合、致死的転帰に至ることがある。
本剤の大うつ病性障害患者を対象に実施した日本を含む第Ⅱ/Ⅲ相国際共同試験及び国内第Ⅲ相試験では、セロトニン症候群はみられていないが、本剤はセロトニン作用を有しており、海外の臨床試験及び製造販売後において重篤例を含む当該事象も報告されていることから設定した。（「**Ⅷ. 7. 相互作用**」、「**Ⅷ. 10. 過量投与**」及び「**Ⅷ. 2. 禁忌内容とその理由** 2.2　解説　コラム 2」の項参照）

11.1.2 **痙攣**：抗うつ剤が痙攣を引き起こす機序は明らかではなく、本剤の大うつ病性障害患者を対象に実施した日本を含む第Ⅱ/Ⅲ相国際共同試験及び国内第Ⅲ相試験では、痙攣に関連する有害事象はみられていない。しかしながら、本剤の非臨床試験（イヌ）では痙攣がみられており、本剤投与により痙攣が発現する可能性が考えられる。また、海外の製造販売後において痙攣に関連する有害事象（重篤例を含む）が報告されている。さらに、他の抗うつ剤では痙攣との関連が示唆されていることから、重大な副作用に設定した。
（「**Ⅷ.6.(1)合併症・既往歴等のある患者** 9.1.6」及び「**Ⅷ.10.過量投与**」の項参照）

11.1.3 **抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）**:

SSRI では、SIADH 及び低ナトリウム血症との関連が示唆されている。SSRI が SIADH 及び低ナトリウム血症を引き起こす機序は明らかではないが、視床下部におけるセロトニン受容体を介して抗利尿ホルモンの分泌を促進することが一因とされている。

本剤は、SERT 阻害作用を有しているため、SSRI と同様に SIADH 及び低ナトリウム血症を引き起こす可能性が考えられることから設定した。

本剤の国内臨床試験において、SIADH 及び低ナトリウム血症に関連する有害事象*はみられなかったが、海外製造販売後において、SIADH 及び低ナトリウム血症に関連する有害事象（重篤例を含む）が報告されている。（「**Ⅷ.6.(8)高齢者**」の項参照）

＊SIADH 及び低ナトリウム血症に関連する有害事象：MedDRA SMQ（ver. 21.0）における「低ナトリウム血症/SIADH」の狭域に該当する事象（基本語）

〈コラム 5：抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）について〉
抗利尿ホルモン（ADH）であるバソプレシンの分泌は、血漿浸透圧によって調節されている。バソプレシンが血漿浸透圧に対して不適切に分泌されて起こる症候群を SIADH という。主な症状として、過剰な水分貯留や脳浮腫などがあらわれるが、多くは低ナトリウム血症として発見される。SIADH の原因はバソプレシンの分泌亢進を招く中枢神経系疾患（脳梗塞など）や肺疾患（肺炎など）に加え、薬剤による場合もある。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	10%以上	1～10%未満	1%未満	頻度不明
免疫				アナフィラキシー反応
内分泌				高プロラクチン血症
精神神経系		傾眠、頭痛、めまい、不眠症	異常な夢、リビドー減退	
消化器	悪心	下痢、便秘、嘔吐		
血管			潮紅	出血（挫傷、斑状出血、鼻出血、胃腸出血、膣出血を含む）注）
皮膚		そう痒・全身性そう痒、じん麻疹・発疹	寝汗	血管浮腫、多汗症
その他		倦怠感	勃起不全、射精遅延	

注）[9.1.7 参照]

＜解説＞

国内外の臨床試験成績及び海外での製造販売後における副作用発現状況に基づき設定した。

■項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常

1) 第Ⅱ/Ⅲ相国際共同試験（CCT-002 試験）及び国内第Ⅲ相試験（CCT-003、CCT-004 及び OCT-001 試験）の併合集計

解析対象例数	1050
副作用発現例数	499
副作用発現頻度（%）	47.5

副作用の種類	発現例数（%）
心臓障害	9（0.9）
頻脈	4（0.4）
動悸	3（0.3）
第一度房室ブロック	1（0.1）
心室性期外収縮	1（0.1）
耳および迷路障害	22（2.1）
回転性めまい	13（1.2）
耳鳴	7（0.7）
耳管閉塞	1（0.1）
聴覚過敏	1（0.1）
乗物酔い	1（0.1）
眼障害	7（0.7）
視力障害	3（0.3）
霧視	2（0.2）
眼の異常感	1（0.1）
調節障害	1（0.1）
胃腸障害	313（29.8）
悪心	200（19.0）
下痢	43（4.1）
便秘	30（2.9）
嘔吐	29（2.8）
口内乾燥	20（1.9）
腹部不快感	17（1.6）
上腹部痛	13（1.2）
消化不良	10（1.0）
腹部膨満	8（0.8）
胃炎	6（0.6）
心窩部不快感	2（0.2）
胃食道逆流性疾患	2（0.2）
慢性胃炎	1（0.1）
嚥下障害	1（0.1）
鼓腸	1（0.1）
胃十二指腸炎	1（0.1）

副作用の種類	発現例数（%）
胃腸障害	1（0.1）
血便排泄	1（0.1）
口の錯感覚	1（0.1）
流涎過多	1（0.1）
口内炎	1（0.1）
歯痛	1（0.1）
一般・全身障害および投与部位の状態	55（5.2）
疲労	15（1.4）
口渇	13（1.2）
倦怠感	7（0.7）
異常感	5（0.5）
無力症	3（0.3）
胸部不快感	3（0.3）
末梢性浮腫	2（0.2）
発熱	2（0.2）
予想外の治療反応	2（0.2）
胸痛	1（0.1）
熱感	1（0.1）
歩行障害	1（0.1）
インフルエンザ様疾患	1（0.1）
粘膜乾燥	1（0.1）
異物感	1（0.1）
肝胆道系障害	4（0.4）
肝機能異常	4（0.4）
感染症および寄生虫症	7（0.7）
気管支炎	2（0.2）
気道感染	2（0.2）
胃腸炎	1（0.1）
インフルエンザ	1（0.1）
上咽頭炎	1（0.1）
臨床検査	55（5.2）
体重増加	9（0.9）

副作用の種類	発現例数（%）
肝機能検査異常	7（0.7）
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	6（0.6）
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	6（0.6）
血中ビリルビン増加	5（0.5）
血中尿酸増加	4（0.4）
血中トリグリセリド増加	3（0.3）
尿中血陽性	3（0.3）
γ−グルタミルトランスフェラーゼ増加	2（0.2）
肝機能検査値上昇	2（0.2）
低比重リポ蛋白増加	2（0.2）
白血球数減少	2（0.2）
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1（0.1）
血中コレステロール増加	1（0.1）
心電図 QT 延長	1（0.1）
好酸球数増加	1（0.1）
尿中ブドウ糖陽性	1（0.1）
肝酵素上昇	1（0.1）
眼圧上昇	1（0.1）
脂質異常	1（0.1）
リンパ球数減少	1（0.1）
好中球数増加	1（0.1）
血小板数減少	1（0.1）
血小板数増加	1（0.1）
トランスアミナーゼ上昇	1（0.1）
白血球数増加	1（0.1）
代謝および栄養障害	14（1.3）
食欲減退	7（0.7）
高脂血症	2（0.2）
食欲亢進	2（0.2）
高血糖	1（0.1）
低カルシウム血症	1（0.1）
低血糖	1（0.1）
筋骨格系および結合組織障害	10（1.0）
筋力低下	2（0.2）
四肢痛	2（0.2）
四肢不快感	1（0.1）
筋痙縮	1（0.1）
筋緊張	1（0.1）

副作用の種類	発現例数（%）
筋攣縮	1（0.1）
頚部痛	1（0.1）
リウマチ性障害	1（0.1）
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1（0.1）
皮膚乳頭腫	1（0.1）
神経系障害	170（16.2）
傾眠	63（6.0）
頭痛	60（5.7）
浮動性めまい	35（3.3）
鎮静	5（0.5）
味覚異常	3（0.3）
錯感覚	3（0.3）
体位性めまい	2（0.2）
頭部不快感	2（0.2）
下肢静止不能症候群	2（0.2）
意識変容状態	1（0.1）
脳出血	1（0.1）
注意力障害	1（0.1）
感覚鈍麻	1（0.1）
片頭痛	1（0.1）
睡眠の質低下	1（0.1）
精神運動亢進	1（0.1）
昏迷	1（0.1）
妊娠、産褥および周産期の状態	1（0.1）
稽留流産	1（0.1）
精神障害	43（4.1）
不眠症	13（1.2）
自殺念慮	6（0.6）
うつ病	3（0.3）
初期不眠症	3（0.3）
神経過敏	3（0.3）
睡眠障害	3（0.3）
異常な夢	2（0.2）
激越	2（0.2）
抑うつ気分	2（0.2）
リビドー減退	2（0.2）
悪夢	2（0.2）
攻撃性	1（0.1）
不安	1（0.1）
離人感・現実感消失障害	1（0.1）
解離性障害	1（0.1）

副作用の種類	発現例数（%）
故意の自傷行為	1（0.1）
易刺激性	1（0.1）
言葉もれ	1（0.1）
リビドー消失	1（0.1）
中期不眠症	1（0.1）
落ち着きのなさ	1（0.1）
自殺行為	1（0.1）
自殺企図	1（0.1）
涙ぐむ	1（0.1）
思考異常	1（0.1）
腎および尿路障害	5（0.5）
頻尿	2（0.2）
排尿困難	1（0.1）
夜間頻尿	1（0.1）
尿閉	1（0.1）
生殖系および乳房障害	5（0.5）
乳房痛	2（0.2）
射精遅延	1（0.1）
勃起不全	1（0.1）
不規則月経	1（0.1）
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4（0.4）
呼吸困難	1（0.1）

副作用の種類	発現例数（%）
口腔咽頭不快感	1（0.1）
鼻漏	1（0.1）
窒息感	1（0.1）
皮膚および皮下組織障害	46（4.4）
多汗症	12（1.1）
そう痒症	8（0.8）
発疹	8（0.8）
全身性そう痒症	6（0.6）
寝汗	5（0.5）
蕁麻疹	3（0.3）
ざ瘡	1（0.1）
脱毛症	1（0.1）
皮膚炎	1（0.1）
皮膚乾燥	1（0.1）
紅斑	1（0.1）
丘疹	1（0.1）
皮膚灼熱感	1（0.1）
血管障害	7（0.7）
高血圧	5（0.5）
潮紅	1（0.1）
ほてり	1（0.1）

（承認時集計：2018 年 7 月）

有害事象名：MedDRA ver. 21.0

2) 大うつ病性障害患者を対象とした 11 の海外第Ⅱ/Ⅲ相プラセボ又は実薬対照無作為化二重盲検比較試験の併合集計[22)]

	プラセボ群	ボルチオキセチン		
		10mg 群	15mg 群	20mg 群
解析対象例数	1817	894	449	662
有害事象発現例数	1052	546	309	433
有害事象発現頻度（%）	57.9	61.1	68.8	65.4
総曝露期間（患者・年）	241.1	122.3	60.7	91.1

	プラセボ群	ボルチオキセチン		
		10mg 群	15mg 群	20mg 群
有害事象の種類	発現例数（%）	発現例数（%）	発現例数（%）	発現例数（%）
悪心	148（8.1%）	208（23.3%）[a)]	140（31.2%）[a)]	184（27.8%）
頭痛	238（13.1%）	114（12.8%）	66（14.7%）	83（12.5%）
口内乾燥	108（5.9%）	51（5.7%）	27（6.0%）	44（6.6%）
浮動性めまい	101（5.6%）	48（5.4%）	32（7.1%）	42（6.3%）
下痢	96（5.3%）	50（5.6%）	42（9.4%）	40（6.0%）
嘔吐	20（1.1%）	37（4.1%）	29（6.5%）[a)]	30（4.5%）
便秘	54（3.0%）	34（3.8%）	25（5.6%）	28（4.2%）
不眠症[b)]	73（4.0%）	33（3.7%）	9（2.0%）	22（3.3%）
傾眠	43（2.4%）	23（2.6%）	12（2.7%）	21（3.2%）
疲労	51（2.8%）	25（2.8%）	16（3.6%）	16（2.4%）
食欲減退	18（1.0%）	7（0.8%）	3（0.7%）	12（1.8%）
性機能障害[c)]	18（1.0%）	16（1.8%）	7（1.6%）	12（1.8%）
振戦	7（0.4%）	3（0.3%）	6（1.3%）	6（0.9%）
霧視	19（1.0%）	6（0.7%）	9（2.0%）	4（0.6%）
多汗症	32（1.8%）	21（2.3%）	8（1.8%）	3（0.5%）

対照薬を含むいずれかの群で発現頻度が 5%以上の有害事象　MedDRA, version 14.1

a) 発現率がプラセボの 2 倍を超える

b) 以下の基本語を含む：
不眠症、初期不眠症、中期不眠症、不眠症不眠、睡眠障害、睡眠異常、睡眠の質低下、早朝覚醒型不眠症

c) 以下の基本語を含む：
リビドー減退、射精遅延、射精障害、オルガスム異常、無オルガスム症、性的興奮障害、勃起障害、リビドー消失、オルガスム低下、性的障害、腟乾燥

■投与中止に至った有害事象

	プラセボ群	ボルチオキセチン		
		10mg 群	15mg 群	20mg 群
解析対象例数	1817	894	449	662
投与中止例数	65	43	35	47
中止例割合（%）	3.6	4.8	7.8	7.1

	プラセボ群	ボルチオキセチン		
		10mg 群	15mg 群	20mg 群
有害事象の種類	中止例数（%）	中止例数（%）	中止例数（%）	中止例数（%）
悪心	6（3.6%）	13（1.5%）	17（3.8%）	24（3.6%）
頭痛	4（0.3%）	4（0.4%）	4（0.9%）	5（0.8%）
浮動性めまい	6（0.3%）	2（0.2%）	2（0.4%）	3（0.5%）
嘔吐	2（0.1%）	5（0.6%）	2（0.4%）	2（0.3%）
下痢	2（0.1%）	3（0.3%）	3（0.7%）	1（0.2%）
不眠症[a)]	2（0.1%）	1（0.1%）	1（0.2%）	1（0.2%）

対照薬を含むいずれかの群で中止例割合が 0.5%以上の有害事象　MedDRA, version 14.1

a) 以下の基本語を含む：
不眠症、初期不眠症、中期不眠症、不眠症不眠、睡眠障害、睡眠異常、睡眠の質低下、早朝覚醒型不眠症

3) 大うつ病性障害患者を対象とした海外第Ⅲ相プラセボ又は実薬対照無作為化二重盲検比較試験（13267A 試験、315 試験及び 316 試験）における DESS 合計スコアの併合解析 [22)]

■DESS 合計スコアの平均値

	プラセボ群 (n＝379)	ボルチオキセチン		
		10mg 群 (n＝121)	15mg 群 (n＝224)	20mg 群 (n＝351)
投与開始後 9 週時（投与終了後 1 週時）	1.0	1.4	1.6	1.6
投与開始後 10 週時（投与終了後 2 週時）	1.2	1.6	1.6	1.6

DESS：Discontinuation Emergent Signs and Symptoms（中止後発現徴候及び症状）

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

10. 過量投与

13. 過量投与

13.1 徴候・症状

海外の製造販売後において、過量投与後に痙攣、セロトニン症候群がみられたとの報告がある。

＜解説＞

海外の臨床試験成績及び製造販売後の報告に基づき設定した。

本剤過量投与に対する特別な処置方法はないため、一般的な対症療法を実施すること。

（「Ⅷ. 6. (1)合併症・既往歴等のある患者 9.1.6」、「Ⅷ. 8. (1)重大な副作用と初期症状 11.1.1 及び 11.1.2」及び「Ⅷ. 2. 禁忌内容とその理由 2.2　解説　コラム 2」の項参照）

注意：本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはボルチオキセチンとして 10mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態により 1 日 20mg を超えない範囲で適宜増減するが、増量は 1 週間以上の間隔をあけて行うこと。」である。

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

＜解説＞

PTP 包装を用いる薬剤共通の注意事項として設定した。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 海外で実施された大うつ病性障害等の精神疾患を有する患者を対象とした、複数の抗うつ剤（本剤は含まず）の短期プラセボ対照臨床試験の検討結果において、24 歳以下の患者では、自殺念慮及び自殺企図の発現のリスクが抗うつ剤投与群でプラセボ群と比較して高かった。なお、25 歳以上の患者における自殺念慮及び自殺企図の発現のリスクの上昇は認められず、65 歳以上においてはそのリスクが減少した。［5.1、8.1-8.4、9.1.2、9.1.3 参照］

15.1.2 主に 50 歳以上を対象に実施された海外の疫学調査において、SSRI 及び三環系抗うつ剤を含む抗うつ剤を投与された患者で、骨折のリスクが上昇したとの報告がある。

＜解説＞

15.1.1 「Ⅴ. 2. 効能又は効果に関連する注意 5.1」及び「Ⅴ. 2. 効能又は効果に関連する注意　5.1 解説　コラム 1」の項参照

15.1.2 主に 50 歳以上を対象に実施された海外の疫学調査において、抗うつ剤の使用と骨折リスクの上昇との関連が報告されている。抗うつ剤が骨折リスクを増加させる機序は明らかではないが、抗うつ剤の一般的な注意事項として注意喚起されている。

これらの観察研究に本剤は解析対象として含まれていないが、うつ病そのものが転倒を含めた骨折の危険因子であり、本剤の国内外の臨床試験及び海外製造販売後において骨折が報告されていることも踏まえて設定した。

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

安全性薬理コアバッテリー試験を実施し、ボルチオキセチンの中枢神経系、心血管系、呼吸系に対する作用を検討した。さらに、本薬の腎・泌尿器系及び胃腸管系に対する作用も検討した。

1) 中枢神経系に対する作用

イヌにおいて行動観察を実施した結果、中枢神経系の主な症状は鎮静であった。

2) 心血管系に対する作用

ボルチオキセチンの高曝露量で hERG チャネル、クローン化心臓 SCN5A ナトリウムイオンチャネル、刺激伝導系、心拍数及び血圧にわずかな影響がみられたが、臨床曝露量に相当する低曝露量では影響はみられなかった。イヌを用いた急性静脈内投与の心血管系試験では、PR 間隔のわずかな延長が認められた。また、イヌを用いた 4 週間経口投与毒性試験では PR 延長が観察された。一方、イヌを用いた 13 週間及び 52 週間経口投与毒性試験では、PR 間隔を含む心電図パラメータはすべて正常範囲内であり、不整脈は観察されなかった。

3) 呼吸系に対する作用

ラット、イヌ、モルモットを用いた呼吸系試験では、臨床的に意味のあるボルチオキセチン曝露量において、呼吸機能への影響は認められなかった。

4) その他

ラットを用いた腎機能試験において、ボルチオキセチンを 5 日間、1 日 2 回（BID）の用量で経口投与した結果、20mg/kg BID の用量では腎臓への薬力学的作用は認められなかった。40mg/kg BID の用量では、ナトリウム及びクロライドの排泄量、尿浸透圧、並びに尿中アルブミン値に変化がみられたが、クレアチニンクリアランスに変化はなかった。

ラットを用いた胃腸管系試験において、ボルチオキセチンを最大 100mg/kg 単回経口投与した結果、胃の内容物が増加したが、小腸での移動時間はわずかな低下を示しただけであった。

（承認時資料：2019 年 9 月）

(3) その他の薬理試験

1) *In vitro* 試験

① ヒト受容体に対する副次的結合親和性プロファイル

ボルチオキセチンは $h\beta_1$ 受容体（Rex16 細胞で Ki 値＝46.2nmol/L）に対して中等度の結合親和性を、$h\beta_2$ 受容体（CHO-NBR1 細胞で Ki 値＝385nmol/L）に対して低結合親和性を示した。さらに、ヒトデルタ-オピオイド（hδ）受容体（CHO 細胞で Ki 値＝520nmol/L）、ヒトミュー-オピオイド（hμ）受容体（HEK-293 細胞で Ki 値＝210nmol/L）、及びラットのナトリウムイオン（rNa^+）チャネル（site2）（ラット大脳皮質で Ki＝520nmol/L）に対して低結合親和性を示した。

（承認時資料：2019 年 9 月）

② ヒトアドレナリン受容体における機能的活性

ボルチオキセチンにより、β_2受容体活性に依存しない機構を介した中等度の気管支筋弛緩が惹起されたため、モルモット気管支 β_2受容体のバイオアッセイを用いた機能的 *in vitro* 試験でボルチオキセチンの活性を評価することはできなかった。引き続き実施した $h\beta_1$ 及び $h\beta_2$ 受容体を発現させた組換え型細胞を用いた機能試験において、ボルチオキセチンは $h\beta_1$ 及び $h\beta_2$ 受容体でそれぞれ IC_{50} 値 840 及び 1100nmol/L のアンタゴニスト作用を示した（n＝2）。$h\beta_1$ 受容体のアンタゴニストであるアテノロールの IC_{50} 値は 150nmol/L、$h\beta_2$ 受容体アンタゴニストである ICI 118551 の IC_{50} 値は 9.4nmol/L であった。

（承認時資料：2019 年 9 月）

③ ヒト酵素及びイオンチャネルにおける機能的活性

ボルチオキセチンは濃度 10000nmol/L までヒト一酸化窒素合成酵素（内皮型）阻害活性を有さず、電位依存性 Na^+チャネルを IC_{50} 値 1000nmol/L で阻害した。

（承認時資料：2019 年 9 月）

2) *In vivo* 試験

① マウスホルマリン誘発疼痛モデル

ホルマリン注射による刺激は、傷害を受けた足をなめるのに費やす時間として定量される特徴的な二相性の行動応答を誘起する。第 1 の相（およそ 0～10 分）は直接的な化学刺激及び痛覚を表し、第 2 の相（およそ 20～30 分）神経障害に起因する疼痛を表すと考えられる。これら 2 つの相の間には行動が正常に戻る休止時間が存在する。2 つの相において損傷した足をなめるのに費やす時間を測定することで、有痛性刺激を低減する試験化合物の有効性を評価する。本試験では、ホルマリンの注射前 30 分の時点でマウスにボルチオキセチン（1.5、5、20mg/kg）を皮下投与し、マウスの左後肢にホルマリン（4.5%、20µL）を皮内注射した。この結果、特に第 2 の相において、ボルチオキセチンの 5 及び 20mg/kg 投与により、損傷した足をなめるのに費やす時間が統計学的に有意に短縮された（n＝5）。

（承認時資料：2019 年 9 月）

② 慢性圧迫性神経損傷による疼痛モデル

慢性圧迫性神経損傷による神経因性疼痛モデルを用いてボルチオキセチンを評価した。本モデルでは、1 つの坐骨神経の 4 箇所にゆるい結紮を施すことにより、痛覚過敏や異痛が経時的に発現する。Sprague-Dawley ラットにボルチオキセチンの 2.5、5、10mg/kg を皮下投与した結果、機械的異痛に対する有意な効果は認められなかったが、ボルチオキセチンの 10mg/kg の皮下投与により、温熱刺激による逃避潜時に統計学的に有意な延長が認められた（n＝10）。一方、対照化合物であるモルヒネ 10mg/kg の皮下投与により、機械的異痛及び温痛覚過敏の症状がともに有意に増加した。

（承認時資料：2019 年 9 月）

③ ラット足底部カラゲニン誘発性炎症性疼痛モデル

後肢へのカラゲニン（0.6%w/v）注射により炎症性疼痛状態が誘発された雄性 Sprague-Dawley ラットを用い、ボルチオキセチン（2.5、5、10mg/kg）を皮下投与し、機械的異痛（Von Frey テスト）及び温痛覚過敏（Hargreaves の足底テスト）への作用を評価した。対照薬としてモルヒネを使用した。本試験において、ボルチオキセチンは投与後 30 分及び 60 分の時点で、いかなる用量においても鎮痛剤様作用を示さなかったが、モルヒネ（10mg/kg）皮下投与によって、上記の 2 時点において、足引込み閾値（機械的異痛）及び足逃避潜時（温痛覚過敏）に統計学的に有意な上昇が認められた。

（承認時資料：2019 年 9 月）

④ 雄性ラットの性行動に対するボルチオキセチンの急性及び慢性投与の影響

性的体験をした雄性 Long-Evans ラットを対象に、ボルチオキセチンの 2.5 又は 10mg/kg を 1 日 2 回の用量で経口投与、又は対照薬フルオキセチンの 10mg/kg を 1 日 2 回の用量で腹腔内投与し、これを 24 日間反復投与した。雌性ラットの標準的な発情周期に近づけられるよう、4 日に 1 度、概日暗期を 3 分した中央の時間帯に二階建ての箱でボルチオキセチン投与後 5～6 時間にラットの性行動を検討した。

ボルチオキセチンの慢性投与により認められた効果は、低用量群における予想レベルの一時的な低下のみであった。ボルチオキセチン投与により、射精回数はわずかに減少したが、その効果については対照群との比較で統計学的な有意差は見られなかった。

反対に、フルオキセチンの慢性投与により、射精前の挿入回数や射精回数を含め、性的欲求及び完了レベルが対照薬に比べて統計学的に有意に減少した。さらに、フルオキセチン投与により、経時的に挿入潜時及び射精潜時が統計学的に有意に延長した。フルオキセチン投与により、乗駕潜時に変化は見られなかったため、本薬投与は、雌を雄と同居させた後の交尾行動の動機付けには影響しないことを示唆する所見と考えられた。

結論として、非臨床モデルでの抗うつ活性に相当する用量、すなわち最終投与後 8～9 時間の SERT 占有率が、ボルチオキセチン及びフルオキセチンについてそれぞれ 70%及び 98%となる用量において、ボルチオキセチンは雄ラットの性行動に影響しなかったが、フルオキセチンは障害した。

（承認時資料：2019 年 9 月）

⑤ マウスビー玉隠し試験

ビー玉をマウスのケージに入れると、マウスはこの種特有の隠し行動を行うが、この行動は臨床現場で使用されているうつ病、不安、強迫性神経障害の治療薬の効果を敏感に捉えることができる。そこでマウスビー玉隠し試験を実施し、ボルチオキセチンの抗うつ／抗不安作用を検討した。本試験では、CD-1 マウスに 1.9、3.9、7.9mg/kg の用量でボルチオキセチンを皮下投与した。投与 30 分後より、マウスを試験環境下に置き、さらにその 30 分後から埋め隠されたビー玉の数を計数した。ボルチオキセチン投与により埋め隠されたビー玉の数は減少し、最小有効量は 3.9mg/kg であった（n＝12）。一方、対照薬であるブスピロンでは 4.6mg/kg 皮下投与によりわずかな効果しか認められなかった。

（承認時資料：2019 年 9 月）

⑥ ラット社会性相互作用試験

ラット社会性相互作用試験は一般的な社会的行動研究で広く使用されている試験である。

この試験では、互いに知らない動物 2 匹を明るい照明を当てた新しい環境下で自由行動させ、2 匹の間の社会的行動時間を測定する。抗不安様作用を有する化合物を投与すると、動物の社会的行動時間は増大する。本試験では雄性 Sprague-Dawley ラットを 4 日間ハンドリングした後に試験に用いた。試験開始 60 分前にボルチオキセチン（0.25、0.5、1mg/kg）を経口投与した。ラット 2 匹を対にして 10 分間観察し、2 匹の間の社会的行動時間を記録した。ボルチオキセチン 1mg/kg の経口投与により、溶媒経口投与時に比べて、社会的行動時間に統計学的に有意な延長が確認され、抗不安様作用が認められた（n＝6）。ボルチオキセチン投与の効果は、対照薬であるクロルジアゼポキシド 5mg/kg の経口投与と同程度であった（n＝6）。さらに、ボルチオキセチン投与により自発運動活性にわずかながら統計学的に有意な増加が認められたが、これはクロルジアゼポキシド投与では認められなかった。

（承認時資料：2019 年 9 月）

⑦ ラット恐怖条件付け誘発発声試験
齧歯類は嫌悪刺激を受けると 20kHz 付近の超音波発声（USV）を含む、様々な生理反応を示す。このパラダイムを用いた薬理学的試験は、薬物による USV 抑制を抗不安作用の有効な指標とするとの考えに基づいている。ボルチオキセチンの作用は次のような手順で検討した：試験初日、雄性 Sprague-Dawley ラットを試験室に置き、8 分間にかけて逃避不能なフットショックを 6 回与えた。試験 2 日目、ブスピロン（1mg/kg）又はボルチオキセチン（1.9、3.9、7.9mg/kg）を皮下投与し、30 分後に試験室に 5 分間放置した。この際、ラットにはいかなるショックも与えず、USV を発した累積時間を記録した。ボルチオキセチン投与により、フットショック誘発性の USV は 5-HT_{1A}受容体アゴニストであるブスピロンの至適用量（1mg/kg を皮下投与）と同程度まで、抑制された（n＝8）。ボルチオキセチンの MED は 3.9mg/kg 皮下投与であった。

（承認時資料：2019 年 9 月）

⑧ 認知評価モデルにおける行動試験（記憶と学習）
a) ラット文脈的恐怖条件付け試験
恐怖条件付けパラダイムにおいて、動物は中立的な環境（文脈、訓練箱、条件刺激）から不快な経験（例えば、電気フットショック、無条件刺激）を連想するようになる。訓練箱への再曝露中に動物はすくみ反応を示すが、これは恐怖に関連した記憶の指標として捉えられている。
文脈的恐怖条件付けの神経解剖学的側面は十分に検討されてきており、複数の試験の結果から、記憶の形成に海馬と扁桃体が重要な役割を果たしていることが明らかとなっている。記憶の獲得試行において、新しい環境への 1 分間の馴化後、動物に逃避不能なフットショックを 1 回与えた。この無条件刺激後、動物を訓練箱内に 60 秒間放置した。本文脈への基準となるすくみ反応を測定するため、最初の 58 秒間中のすくみ反応を計測した。24 時間後、同じ動物を保持試験のために訓練箱内に再び置いて、フットショックを与えずに、2 分間のすくみ反応を計測した。
文脈的恐怖条件付けパラダイムにおいて、雄性 Sprague-Dawley ラットに恐怖獲得 60 分前にボルチオキセチン（1-10mg/kg）を、恐怖獲得直後にボルチオキセチン（5-20mg/kg）を皮下投与した結果、それぞれ 10mg/kg 及び 5mg/kg で、24 時間後の保持試験でのすくみ反応時間が統計学的に有意に延長した。また、ボルチオキセチン（5mg/kg）を保持試験 60 分前に皮下投与した結果、すくみ反応が減少し、この投与処置による抗不安作用が裏付けられた。この試験の結果は、ボルチオキセチンの記憶の獲得及び固定に関する増強効果を示唆する所見と考えられた。

（承認時資料：2019 年 9 月）

b) ラット新奇物体認識試験（NOR）
2 ヵ月齢の雄性 Sprague-Dawley ラットを用いた NOR でボルチオキセチンの学習及び記憶に対する作用を評価した。NOR は、各環境における齧歯類の新奇物体探索傾向を利用した、非空間記憶タスクである。NOR の獲得訓練において、ラットは 2 個の同一物体を探索する。一定時間をおいた後、よく馴染んでいる物体 1 個を新奇物体 1 個と共に再び提示する。新しい物体の探索に要した時間が統計学的に有意に長かった場合、よく馴染んでいる物体を強く認識、記憶していることが示唆される。本試験では、獲得訓練の 24 時間後に保持試験を行い、ボルチオキセチン（2.5、5、10mg/kg）は獲得訓練の 60 分前に皮下投与した。この試験中、ラットは 15 分間経過又は物体探索時間の累計が 60 秒に達するまで探索させた。
新奇物体及び馴染んでいる物体の探索時間を比較した結果、ボルチオキセチンの 10mg/kg 皮下投与により、新奇物体の探索時間の増加が見られ、馴染んでいる物体の探索時間に対して統計学的に有意な差が認められた。新奇物体の探索時間を時間比率で表示した場合、その作用は対照（溶媒）との比較において、数値的には増加していたが統計学的には有意な差ではなかった。ボルチオキセチンの 10mg/kg 投与時の作用の強さは、ドネペジル 1mg/kg 皮下投与時と同程度であった。一方、ボルチオキセチンの 2.5mg/kg 及び 5mg/kg 投与での作用は認められなかった。

（承認時資料：2019 年 9 月）

c) 5-HT 欠乏ラットの新奇物体認識及び空間作業記憶への影響

4-クロロ-DL-フェニルアラニン（PCPA）投与により 5-HT 濃度の低下した雌性 Long Evans ラットを用い、ボルチオキセチン（0.0001～10mg/kg 皮下投与）による記憶障害への急性効果を評価した。SSRI であるエスシタロプラム（0.5mg/kg 皮下投与）と SNRI であるデュロキセチン（15mg/kg 皮下投与）を、80%以上の SERT 占有率をもたらす臨床効果相当用量で投与し、その急性効果をボルチオキセチンと比較した。さらにボルチオキセチンの受容体機構を解明するため、本モデルを用いて、選択的 $5\text{-}HT_3$ 受容体アンタゴニストであるオンダンセトロン（0.001μg/kg～1mg/kg 皮下投与）及び選択的 $5\text{-}HT_{1A}$ 受容体アゴニストであるフレシノキサン（0.1～25mg/kg 皮下投与）の効果も検討した。

NOR 及び Y-迷路自発的交替行動試験（SA）において、ボルチオキセチンの 3 又は 10mg/kg 急性投与により、PCPA 誘発性の認知機能低下は回復した。ボルチオキセチンの 0.1mg/kg 投与により、NOR においては認知機能の改善が認められたが、SA では認められなかった。ボルチオキセチンの 0.0001mg/kg は両試験で無効であった。エスシタロプラム（0.5mg/kg 皮下投与）及びデュロキセチン（15mg/kg 皮下投与）はともにこの条件設定では無効であったため、本モデルではボルチオキセチン（10mg/kg 皮下投与）と両薬の急性作用の違いが明らかになった。結論として、SSRI や SNRI と異なり、ボルチオキセチンの急性投与は、5-HT 欠乏によるエピソード及び空間作業記憶障害に対し、NOR 及び SA に示されるように、広い用量範囲で改善作用を示すことが明らかとなった。この結果は、本薬がうつ病に伴う認知機能障害に対し有効である可能性を示すものである。NOR での作用には $5\text{-}HT_3$ 受容体アンタゴニスト作用の寄与が示唆されたが、これは SA には当てはまらなかった。さらに、両試験で $5\text{-}HT_{1A}$ 受容体アゴニスト作用の寄与が示唆された。

（承認時資料：2019 年 9 月）

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

■概略の致死量

動物種	経口	静脈内
ラット	単回投与：＞500mg/kg 分割投与：200mg/kg BID	30mg/kg
マウス	単回投与：500mg/kg 分割投与：200mg/kg BID	30mg/kg
イヌ	＞25mg/kg	＞4mg/kg

（承認時資料：2019 年 9 月）

(2) 反復投与毒性試験

マウス、ラット及びイヌを用いてそれぞれ最長 13、26 及び 52 週間の反復投与毒性試験を実施した。

反復投与毒性試験で認められた主な所見として、本薬の CNS への作用に関連した症状、齧歯類の代謝や排泄に関連した肝臓及び腎臓における変化がみられた。各動物における最長の反復投与毒性試験であるマウス 13 週、ラット 26 週及びイヌ 52 週間毒性試験における無毒性量は、それぞれ 50mg/kg/日、10mg/kg BID 及び 7.5mg/kg/日であった。

動物種	試験名	例数（匹／群） 投与量	無毒性量	主要所見
マウス	4 週間[a]	雌雄各 12 雄：0, 50, 100, 150 mg/kg 雌：0, 50, 150, 200 mg/kg 1 日 2 回投与（以下、BID）	50 mg/kg/日	≥ 50 mg/kg/日：振戦、立毛、呼吸音異常（雄は 150 mg/kg/日のみ）、腹部膨満（雄は≥ 100 mg/kg/日）、好中球数の増加（雄）、ALP の増加（雄） ≥ 100 mg/kg/日：自発運動低下（雄）、被毛汚染（雄は 100 mg/kg/日のみ、雌は 200 mg/kg/日）、肝細胞の多巣性壊死/炎症（雄）、胆管周囲炎（雄）、胆嚢内の複屈折性結晶性物質沈着 150 mg/kg/日（雄）：痙攣による切迫屠殺、肝内胆管の結晶性物質沈着、門脈炎症 ≥ 150 mg/kg/日：肝細胞空胞化 200 mg/kg/日：痙攣による切迫屠殺、運動失調、痙攣、啼鳴
	4 週間-II	雌雄各 12 雄：0, 50, 100, 150 mg/kg/日 雌：0, 50, 100, 200 mg/kg/日	雄 50 mg/kg/日 雌 200 mg/kg/日	≥ 100 mg/kg/日（雄）：肝細胞壊死、胆管過形成、胆管周囲線維化 150 mg/kg/日（雄）：ALP、AST 及び ALT の高値、胆管内結晶性物質 200 mg/kg/日（雌）：肝臓小葉構造明瞭化
	13 週	雌雄各 12 雄：0, 12.5, 25, 50 mg/kg/日 雌：0, 50, 150, 200 mg/kg/日	50 mg/kg/日	≥ 50 mg/kg/日：総コレステロールの低値、胆嚢内結晶性物質（50 mg/kg/日は雄のみ） ≥ 150 mg/kg/日：自発運動亢進、門脈／門脈周囲域の胆管周囲線維化、胆管過形成、炎症性細胞 200 mg/kg/日：体重増加抑制、ALP、AST 及び ALT の増加、肝細胞壊死巣

動物種	試験名	例数（匹／群） 投与量	無毒性量	主要所見
ラット	4 週	雌雄各 10 0, 10, 20 及び 40 mg/kg BID	20 mg/kg BID	≥ 10 mg/kg BID：流涎、唾液腺の線条導管及び腺房細胞の脱顆粒、腺房細胞の萎縮 40 mg/kg BID : 体重増加（雌）、副腎皮質のびまん性肥大（雄）
	13 週及び 4 週回復	雌雄各 10 0, 10, 20 及び 40 mg/kg BID	雄 20 mg/kg BID 雌 40 mg/kg BID	≥ 10 mg/kg BID：流涎、小葉中心性肝細胞肥大（雄） ≥ 20 mg/kg BID：体重増加（雌）、尿検査で結晶及び電解質、pH、比重、蛋白質及び尿量の変動（20 mg/kg BID は雄のみ） 40 mg/kg BID : 血小板数の低下（雄）、カルシウムの高値（雄）、グルコース及び ALP の高値、糸球体性腎炎（雄）、小葉中心性肝細胞肥大（雌）、小葉中間帯肝細胞空胞化及び胆管内結晶性物質（雄） 血小板数低下、ALP 及びカルシウムの高値、肝臓重量増加及び 40 mg/kg BID 雄 1 例における糸球体性腎炎を除き、大部分の所見は 4 週間の回復期間中に回復した。
	26 週及び 12 週回復	雌雄各 10 0, 10, 20, 40 mg/kg BID	10 mg/kg BID	≥ 10 mg/kg BID：流涎 ≥ 20 mg/kg BID : 体重増加（雌）、プロトロンビン時間の延長、総蛋白の高値（雄）、ALP の高値、尿検査でカリウムの低下（雄）、胆管過形成、肝細胞壊死 40 mg/kg BID（雄）：死亡（尿路系障害あり）、尿検査で尿量増加/比重低下/血液混在、尿細管/腎盂乳頭/糸球体における結晶性物質、尿細管の好塩基性化/再生性過形成、集合管/尿細管拡張、腎乳頭壊死、腎盂上皮/腎乳頭上皮過形成、尿細管/腎乳頭の炎症、腎臓間質の線維化、腎盂拡張 40 mg/kg BID：尿検査で結晶、活性化部分トロンボプラスチン時間の短縮、胆管周囲炎、胆管内結晶性物質、小葉中心性肝細胞肥大、色素沈着マクロファージ 大部分の変化は、投薬中止後に可逆的であることが示されたが、雄の胆管過形成及び腎臓の変化の回復は遅かった。
イヌ	4 週	雌雄各 3 0, 3.75, 7.5 及び 15 mg/kg/日	3.75 mg/kg/日	≥ 3.75 mg/kg/日：散瞳 ≥ 7.5 mg/kg/日：PR 間隔の延長 15 mg/kg/日：流涎、心拍数の低下、肝細胞空胞化
	13 週及び 4 週回復[b]	雌雄各 3 0, 3.75, 5, 7.5 及び 15 mg/kg/日	7.5 mg/kg/日	≥ 3.75 mg/kg/日：散瞳 ≥ 5 mg/kg/日：活動性低下（雄）、多尿（雄） 7.5 mg/kg/日（雄）：一過性の異常歩行、異常発声、攻撃的行動、立毛、流涎、筋痙攣、AST、グルコース及び総蛋白の高値 散瞳及び縮瞳不完全は休薬により回復した。
	52 週及び 12 週回復	雌雄各 4 0, 3.75, 5, 7.5 mg/kg/日	7.5 mg/kg/日	≥ 5 mg/kg/日：散瞳（5 mg/kg/日は雄のみ）、摂餌量低下 散瞳は休薬により回復した。

(a) 250mg/kg BID 群（雌）は投与 2 日に投与量を 200mg/kg BID に下げたが、死亡例がみられたため。投与第 4 日より全投与群を BID から 1 日 1 回投与に変更

(b) 15mg/kg 群は重度の薬理作用により投薬一時中断し 10mg/kg に減量して投薬したが、同様の所見がみられたため、最終的に 7.5mg/kg/日に減量し 13 週間投薬

（承認時資料：2019 年 9 月）

(3) 遺伝毒性試験

細菌を用いる復帰変異原性試験、ヒト末梢血リンパ球を用いる *in vitro* 染色体異常試験及びラットを用いる *in vivo* 小核試験（0、125、250 及び 305mg/kg/日）のいずれの試験においても、本薬は遺伝毒性を示さなかった。

（承認時資料：2019 年 9 月）

(4) がん原性試験

マウス（雄：0、5、15 及び 50mg/kg/日、雌：0、10、30 及び 100mg/kg/日）及びラット（雄：0、2、7 及び 20mg/kg BID、雌：0、5、15 及び 40mg/kg BID）を用いた 2 つのがん原性試験において、本薬の 24 ヵ月発がん性を検討した。

これらのがん原性試験の結果、高用量群（雄ラット、20mg/kg BID；雌ラット、40mg/kg BID；雄マウス、50mg/kg/日）の雌雄ラットと雄のマウスで肝細胞腺腫の発生率上昇が認められた。これらの用量は最大耐用量（MTD）又は MTD を上回る用量と考えられ、持続的な肝毒性を示唆する変化が認められた。いずれの動物種においても、肝胆道系における結晶析出及びこの結晶性物質の刺激に対する反応とみられる二次的な炎症性変化がみられた。

雄ラットでは、腸間膜リンパ節における良性血管腫の発現頻度の上昇が認められ、これは血管腫様過形成の発現頻度上昇を伴っていた。ラットは血管増殖性の刺激に対する感受性が高いため、この良性の腫瘍性変化はラットに特異的なものと考えられる。

主に高用量群の雌ラットで、数例の直腸ポリープ状腺腫が認められた。溶媒として投与したヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン（HP-β-CD）は、ラットの大腸粘膜に対して成長促進作用があり、大腸上皮の過形成及び炎症並びにラット特異的な大腸ポリープ状腫瘍を発生させることが知られている。今回の試験でも溶媒対照薬を含むすべての投与群で大腸粘膜の過形成が認められたことから、上記の直腸ポリープ状腫瘍は、HP-β-CD によって誘発された粘膜の炎症や過形成に関連したものであり、本薬投与に起因したものではないと考えられた。

（承認時資料：2019 年 9 月）

(5) 生殖発生毒性試験

1) ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚・胎児発生に関する試験

雌雄ラットにボルチオキセチンを毒性用量（60mg/kg BID）まで投与した結果、受胎能、交配行動、生殖器官又は精子形態及び運動性に影響は認められなかった。さらに、マウス、ラット及びイヌの反復投与毒性試験においても、生殖器官や関連した内分泌系組織に病理組織学的所見は認められなかった。

（承認時資料：2019 年 9 月）

2) ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生毒性試験

ラット（最高用量 80mg/kg BID）及びウサギ（最高用量 15mg/kg BID）にボルチオキセチンを投与した結果、妊娠パラメータへの影響や奇形の誘発、胎児生存率への影響はみられなかった。60mg/kg BID 以上の用量を投与したラット及び 5mg/kg BID 以上の用量を投与したウサギにおいて胎児体重への影響が認められた。また、骨化遅延がラットやウサギにみられた（5～80mg/kg BID）。これらの変化は、胎児の軽微な発育遅延を示唆する所見と考えられた。

（承認時資料：2019 年 9 月）

3) ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

ボルチオキセチンを最高用量 60mg/kg BID 投与した母動物から生まれた出生児に体重減少及び体重増加量抑制がみられた。母体毒性が認められなかった用量でも出生児の発育に影響が認められた。発育への影響として、出生児の死亡率上昇、体重増加の抑制、開眼の遅延などが認められた。これらの所見は出生児の全身状態の軽微な衰弱を反映するものであり、吸乳行動が弱いために胃内に乳がない状態を引き起こし、さらなる状態悪化を招いた可能性、あるいは、ボルチオキセチンが母動物に育児放棄させるような影響を与えて新生児の成長に対して間接的に影響を与えた可能性が考えられた。

（承認時資料：2019 年 9 月）

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

1) ラットを用いた幼若毒性に関する試験

生後 21 日の幼若ラットに 20mg/kg BID 又は 40mg/kg BID の用量でボルチオキセチンを 10 週間投与した結果、血液学、血液生化学及び尿検査のパラメータに軽微な変化が認められた。行動評価では、本薬を投与したすべての雄ラットで活動量の上昇がみられ、さらに 40mg/kg BID では雄ラットで聴覚刺激に対する反応性が上昇した。また、肝臓及び腎臓で小葉中心性の軽度の肝細胞肥大及び空胞化並びに腎皮髄境界部の軽度の鉱質沈着などの病理組織学的変化が認められた。いずれの所見にも部分的あるいは完全な回復性がみられた。

40mg/kg BID の用量でボルチオキセチンを雌幼若ラットに 10 週間投与後、交配・妊娠させ、出産させたところ、出生児の生後 1～7 日間の生存率は低かった。この投与群の出生児は体重、体温が低値を示し、乳の胃内残留量がわずかであるかまったく残っていない傾向がみられた。しかし、剖検時には肉眼的異常所見は認められなかった。幼若ラットを用いた試験では、成熟ラットを用いた反復投与毒性試験及び生殖発生毒性試験の結果と質的に異なる新規所見はなかった。

（承認時資料：2019 年 9 月）

2) 免疫毒性評価

Han Wistar 系ラットを用い、13 週間毒性試験及び 4 週間回復性試験の一部として免疫毒性評価を行った。リンパ球イムノフェノタイピング及びナチュラルキラー細胞機能について評価し、ボルチオキセチンはこれらの免疫学的項目に影響を及ぼさないことが示された。

（承認時資料：2019 年 9 月）

3) 薬物乱用性試験

本薬を用いた独立した依存性試験は実施していない。*in vitro* 受容体結合性及び有効性プロファイル、*in vivo* 試験における強化効果に関連するような所見、薬物動態学的特性、並びに投薬終了後の経過観察に基づいて、独立した *in vivo* 薬物乱用性試験は必要ないと判断した。

（承認時資料：2019 年 9 月）

X．管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製　　剤：トリンテリックス錠 10mg、トリンテリックス錠 20mg
劇薬、処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
有効成分：ボルチオキセチン臭化水素酸塩
劇薬

2. 有効期間

3 年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

設定されていない

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり
くすりのしおり：あり

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし
同　効　薬：ベンラファキシン塩酸塩、エスシタロプラムシュウ酸塩、ミルタザピン、デュロキセチン塩酸塩、塩酸セルトラリン、パロキセチン塩酸塩

7. 国際誕生年月日

2013 年 9 月 30 日（米国）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
トリンテリックス錠 10mg	2019 年 9 月 20 日	30100AMX00246	2019 年 11 月 19 日	2019 年 11 月 27 日
トリンテリックス錠 20mg		30100AMX00247		

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

8 年：2019 年 9 月 20 日～2027 年 9 月 19 日

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	個別医薬品コード（YJ コード）	HOT（9 桁）番号	レセプト電算処理システム用コード
トリンテリックス錠 10mg	1179060F1028	1179060F1028	126993201	622699301
トリンテリックス錠 20mg	1179060F2024	1179060F2024	126994901	622699401

14. 保険給付上の注意

該当しない

ＸＩ．文献

1. 引用文献

1) ボルチオキセチンの薬物間相互作用に関する検討①（社内資料）（2019 年 9 月 20 日承認、CTD 2.7.6.14）
2) ボルチオキセチンの薬物動態試験成績②社内資料）（2019 年 9 月 20 日承認、CTD 2.7.6.5）
3) ボルチオキセチンの臨床試験成績①（社内資料）（2019 年 9 月 20 日承認、CTD 2.7.6.32）
4) Montgomery SA, et al.：Hum Psychopharmacol. 2014; 29 (5): 470-482.（PMID: 25087600）
5) Mahableshwarkar AR, et al. : Neuropsychopharmacology. 2015; 40 (8): 2025-2037.（PMID: 25687662）
6) ボルチオキセチンの臨床試験成績②（社内資料）（2019 年 9 月 20 日承認、CTD 2.7.6.46）
7) 海外第Ⅲ相試験（社内資料）
8) ボルチオキセチンの抗うつ作用に関する検討（社内資料）（2019年9月20日承認、CTD 2.6.2.2）
9) ボルチオキセチンの薬物動態試験成績①（社内資料）（2019 年 9 月 20 日承認、CTD 2.7.6.1）
10) ボルチオキセチンの食事の影響に関する検討（社内資料）（2019年9月20日承認、CTD 2.7.6.1）
11) ボルチオキセチンの薬物間相互作用に関する検討②（社内資料）（2019 年 9 月 20 日承認、CTD 2.7.6.15）
12) ボルチオキセチンの分布に関する検討②（社内資料）（2019 年 9 月 20 日承認、CTD 2.7.2.3）
13) ボルチオキセチンの代謝に関する検討②（社内資料）（2019 年 9 月 20 日承認、CTD 2.7.2.3）
14) ボルチオキセチンの吸収に関する検討（社内資料）（2019 年 9 月 20 日承認、CTD 2.7.6.3）
15) ボルチオキセチンの分布に関する検討①（社内資料）（2019 年 9 月 20 日承認、CTD 2.7.2.2）
16) ボルチオキセチンの代謝に関する検討①（社内資料）（2019 年 9 月 20 日承認、CTD 2.7.2.2）
17) ボルチオキセチンの排泄に関する検討（社内資料）（2019 年 9 月 20 日承認、CTD 2.7.6.8）
18) ボルチオキセチンの腎機能障害患者における薬物動態試験成績（社内資料）（2019 年 9 月 20 日承認、CTD 2.7.6.13）
19) ボルチオキセチンの肝機能障害患者における薬物動態試験成績①（社内資料）（2019 年 9 月 20 日承認、CTD 2.7.6.11）
20) ボルチオキセチンの肝機能障害患者における薬物動態試験成績②（社内資料）（2019 年 9 月 20 日承認、CTD 2.7.6.12）
21) ボルチオキセチンの高齢者における薬物動態試験成績（社内資料）（2019 年 9 月 20 日承認、CTD 2.7.2.3）
22) Baldwin DS, et al.：J Psychopharmacol. 2016; 30 (3): 242-252.（PMID: 26864543）

2. その他の参考文献

該当資料なし

ＸⅡ．参考資料

1. 主な外国での発売状況

本剤は米国及び欧州を含む世界 80 ヵ国以上で承認されている。（2021 年 12 月現在）

国名	米国
販売名	TRINTELLIX
承認年月	2013 年 9 月
剤形	フィルムコーティング錠
含量	5mg、10mg、20mg
効能又は効果	TRINTELLIX は大うつ病性障害の治療に用いられる。
用法及び用量	TRINTELLIX の推奨開始用量は 10mg 1 日 1 回であり、食事の影響なく服用できる。 患者の忍容性に応じて 20mg 1 日 1 回に増量する。 高用量の忍容性に懸念がある場合、5mg 1 日 1 回投与を考慮する。 TRINTELLIX はすぐに中止することができるが、15 又は 20mg 1 日 1 回服用している患者では、服用中止前 1 週間は 10mg 1 日 1 回投与を推奨する。

国名	欧州
販売名	Brintellix
承認年月	2013 年 12 月
剤形	フィルムコーティング錠
含量	5mg、10mg、15mg、20mg
効能又は効果	Brintellix は成人の大うつ病性障害の治療に用いられる。
用法及び用量	65 歳未満の成人患者において、Brintellix の推奨開始用量は vortioxetine として、10mg 1 日 1 回である。 患者の反応性に応じて最大 20mg 1 日 1 回まで増量、また、5mg 1 日 1 回に減量可能である。 うつ症状が消失した後、少なくとも 6 ヵ月間治療を維持することが推奨される。 Brintellix は減量することなくすぐに中止することができる。 65 歳以上の患者における開始用量はいつも vortioxetine として、5mg 1 日 1 回にすべきである。 フィルムコーティング錠は食事の影響なく服用できる。

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

4. 効能又は効果
うつ病・うつ状態

6. 用法及び用量
通常、成人にはボルチオキセチンとして 10mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態により 1 日 20mg を超えない範囲で適宜増減するが、増量は 1 週間以上の間隔をあけて行うこと。

本ページには、国内承認外の用法及び用量を含む。

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報（FDA、オーストラリア分類）

日本の添付文書の「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、FDA（米国添付文書)、オーストラリア分類とは異なる。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

9.5.1 ラット及びウサギの胚・胎児発生毒性試験において、催奇形作用及び胎児生存率への影響は認められなかった。なお、母動物に毒性がみられる用量〔ラット及びウサギにおいて、最大臨床用量（20mg/日）におけるボルチオキセチンの曝露量（AUC）のそれぞれ 30 倍以上及び 1 倍未満の曝露量〕において、胎児体重の減少及び骨化の遅延が認められている。また、ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験では、最大臨床用量（20mg/日）におけるボルチオキセチンの曝露量（Cmax）の 8.4 倍以上の曝露量で出生児の体重増加不良、発達遅延及び死亡率の増加が認められている。

9.5.2 妊娠末期に選択的セロトニン再取り込み阻害剤（SSRI）又はセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤（SNRI）を投与された女性が出産した新生児において、入院期間の延長、呼吸補助、経管栄養を必要とする、離脱症状と同様の症状が出産直後にあらわれたとの報告がある。

9.5.3 海外の疫学調査において、妊娠中に SSRI を投与された女性が出産した新生児において、新生児遷延性肺高血圧症のリスクが増加したとの報告がある。このうち 1 つの調査では、妊娠 34 週以降に生まれた新生児における新生児遷延性肺高血圧症発生のリスク比は、妊娠早期の投与では 2.4（95%信頼区間 1.2-4.3)、妊娠早期及び後期の投与では 3.6（95%信頼区間 1.2-8.3）であった。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ラットで乳汁中へ移行することが報告されている。

■米国の添付文書（2021 年 9 月改訂）

8.1 Pregnancy

<u>Pregnancy Exposure Registry</u>

There is a pregnancy exposure registry that monitors pregnancy outcomes in women exposed to antidepressants during pregnancy. Healthcare providers are encouraged to register patients by calling the National Pregnancy Registry for Antidepressants at 1844-405-6185 or visiting online at https://womensmentalhealth.org/clinical-and-researchprograms/pregnancyregistry/antidepressants/.

Risk Summary

There are limited human data on TRINTELLIX use during pregnancy to inform any drug associated risks.

However, there are clinical considerations regarding neonates exposed to SSRIs and SNRIs, including TRINTELLIX, during the third trimester of pregnancy *[see Clinical Considerations]*. Vortioxetine administered to pregnant rats and rabbits during the period of organogenesis at doses ≥15 times and 10 times the maximum recommended human dose (MRHD), respectively, resulted in decreased fetal body weight and delayed ossification. No malformations were seen at doses up to 77 times and 58 times the MRHD, respectively.

Vortioxetine administered to pregnant rats during gestation and lactation at oral doses ≥20 times the MRHD resulted in a decrease in the number of live-born pups and an increase in early postnatal pup mortality. Decreased pup weight at birth to weaning occurred at 58 times the MRHD and delayed physical development occurred at ≥20 times the MRHD. These effects were not seen at 5 times the MRHD *[see Data]*. Advise a pregnant woman of the potential risk to a fetus.

The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2-4% and 15-20%, respectively.

Clinical Considerations

Disease-associated maternal and/or embryo/fetal risk

A prospective, longitudinal study followed 201 pregnant women with a history of major depressive disorder who were euthymic and taking antidepressants at the beginning of pregnancy. The women who discontinued antidepressants during pregnancy were more likely to experience a relapse of major depression than women who continued antidepressants.

Consider the risks of untreated depression when discontinuing or changing treatment with antidepressant medication during pregnancy and postpartum.

Fetal/Neonatal adverse reactions

Exposure to serotonergic antidepressants, including TRINTELLIX, in late pregnancy may lead to an increased risk for neonatal complications requiring prolonged hospitalization, respiratory support, and tube feeding, and/or persistent pulmonary hypertension of the newborn (PPHN).

Monitor neonates who were exposed to TRINTELLIX in the third trimester of pregnancy for PPHN and drug discontinuation syndrome *[see Data]*.

Data

Human Data

Third Trimester Exposure

Neonates exposed to SSRIs or SNRIs, late in the third trimester have developed complications requiring prolonged hospitalization, respiratory support and tube feeding. These findings are based on postmarketing reports. Such complications can arise immediately upon delivery.

Reported clinical findings have included respiratory distress, cyanosis, apnea, seizures, temperature instability, feeding difficulty, vomiting, hypoglycemia, hypotonia, hypertonia, hyperreflexia, tremor, jitteriness, irritability and constant crying. These features are consistent with either a direct toxic effect of SSRIs and SNRIs or possibly, a drug discontinuation syndrome. In some cases, the clinical picture was consistent with serotonin syndrome *[see Warnings and Precautions (5.2)]*.

Exposure during late pregnancy to SSRIs may have an increased risk for persistent pulmonary hypertension of the newborn (PPHN). PPHN occurs in one to two per 1,000 live births in the general population and is associated with substantial neonatal morbidity and mortality. In a retrospective case-control study of 377 women whose infants were born with PPHN and 836 women whose infants were born healthy, the risk for developing PPHN was approximately six fold higher for infants exposed to SSRIs after the 20th week of gestation compared to infants who had not been exposed to antidepressants during pregnancy. A study of 831,324 infants born in Sweden in 1997 - 2005 found a PPHN risk ratio of 2.4 (95% CI 1.2-4.3) associated with patient-reported maternal use of SSRIs "in early pregnancy" and a PPHN risk ratio of 3.6 (95% CI 1.2-8.3) associated with a combination of patient-reported maternal use of SSRIs "in early pregnancy" and an antenatal SSRI prescription "in later pregnancy."

Animal Data

In pregnant rats and rabbits, no malformations were seen when vortioxetine was given during the period of organogenesis at oral doses up to 160 and 60 mg/kg/day, respectively. These doses are 77 and 58 times the maximum recommended human dose (MRHD) of 20 mg on a mg/m2 basis, in rats and rabbits, respectively. Developmental delay, seen as decreased fetal body weight and delayed ossification, occurred in rats and rabbits at doses equal to and greater than 30 and 10 mg/kg (15 and 10 times the MRHD, respectively) in the presence of

maternal toxicity (decreased food consumption and decreased body weight gain). When vortioxetine was administered to pregnant rats at oral doses of 40 and 120 mg/kg (20 and 58 times the MRHD, respectively) throughout pregnancy and lactation, the number of live-born pups was decreased and early postnatal pup mortality was increased. Additionally, pup weights were decreased at birth to weaning at 120 mg/kg and development (specifically eye opening) was slightly delayed at 40 and 120 mg/kg. These effects were not seen at 10 mg/kg (5 times the MRHD).

8.2 Lactation

Risk Summary

There is no information regarding the presence of vortioxetine in human milk, the effects on the breastfed infant, or the effects on milk production. Vortioxetine is present in rat milk *[see Data]*.

The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for TRINTELLIX and any potential adverse effects on the breastfed child from TRINTELLIX or from the underlying maternal condition.

Data

Animal Data

Administration of [^{14}C]-vortioxetine to lactating rats at an oral dose of 20 times the maximum recommended human dose (MRHD) of 20 mg on a mg/m^2 basis, resulted in drug-related material in milk secretion. Milk to plasma ratio in lactating rats was 1, 1.2, 0.5, and 0.5 at 2, 6, 24, and 72 hours post dose.

■オーストラリアの分類

	分類
An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy.	B3（2021 年 10 月）

参考：分類の概要

Use in pregnancy (Category B3)

Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed.

Studies in animals have shown evidence of an increased occurrence of fetal damage, the significance of which is considered uncertain in humans.

(2) 小児等に関する記載

日本の添付文書の記載は以下のとおりであり、米国及び欧州の添付文書とは異なる。

9.7 小児等

9.7.1 小児等を対象とした国内臨床試験は実施していない。

9.7.2 海外で実施された 18 歳以下の大うつ病性障害（DSM 注) -IV における分類）患者を対象とした、SSRI、SNRI 及びノルアドレナリン・セロトニン作動性抗うつ剤（NaSSA）のプラセボ対照の臨床試験において有効性が確認できなかったとの報告がある。［5.2 参照］

9.7.3 海外で実施された 12～17 歳の大うつ病性障害（DSM 注) -V における分類）患者を対象とした、本剤のプラセボ対照臨床試験において有効性が確認できなかったとの報告がある。［5.2 参照］

注）DSM : American Psychiatric Association（米国精神医学会）の Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders.（精神疾患の診断・統計マニュアル）

■米国の添付文書（2021 年 9 月改訂）

8.4 Pediatric Use

The safety and effectiveness of TRINTELLIX have not been established in pediatric patients for the treatment of MDD.

Efficacy was not established in an 8-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, active-reference study in 615 pediatric patients 12 to 17 years of age with MDD. The primary efficacy endpoint was change from double-blind baseline to Week 8 on the Children's Depression Rating Scale-Revised version. The effect of treatment with vortioxetine was not significantly different from placebo (placebo-subtracted difference of 0.21 (95% CI: -2.41, 2.82; p=0.88). In this age group, adverse reactions to TRINTELLIX were generally similar to those reported in adults.

Antidepressants, such as TRINTELLIX, increase the risk of suicidal thoughts and behaviors in pediatric patients *[see the Boxed Warning and Warnings and Precautions (5.1)]*.

Juvenile Animal Toxicity Data

Administration of vortioxetine to juvenile rats (oral doses of 10, 20, and 40 mg/kg/day twice daily from Postnatal Day 21 to 91) resulted in a neurobehavioral effect at the highest dose of 40 mg/kg twice daily (increased peak auditory startle amplitude) during the treatment period. The effect was not seen at the end of the recovery period. When animals were mated after the 4-week recovery period, viability was decreased in the offspring of mated pairs treated with 40 mg/kg twice daily. The no-observed adverse effect dose was 20 mg/kg twice daily based on both the neurobehavioral and reproductive effects. This dose was associated with plasma vortioxetine exposure (AUC) approximately 2 times that in pediatric patients.

■欧州の添付文書（2021 年 9 月改訂）

4.4 Special warnings and precautions for use

Use in paediatric population

Brintellix is not recommended for the treatment of depression in children aged 7 to 11 years since the safety and efficacy of vortioxetine have not been established in this age group. Brintellix should not be used in adolescents aged 12 to 17 years with major depressive disorder (MDD) because efficacy has not been demonstrated (see section 5.1). In general , the adverse reaction profile of vortioxetine in adolescents was similar to that seen for adults except for higher incidences reported in adolescents than in adults for abdominal pain-related events and suicidal ideation (see section 4.8 and 5.1). In clinical studies in children and adolescents treated with antidepressants, suicide-related behaviour (suicide attempt and suicidal thoughts) and hostility (predominantly aggression, oppositional behaviour, anger) were more frequently observed than in those treated with placebo.

XⅢ．備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

本項の情報に関する注意：本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

(1) 粉砕

粉砕後の安定性（製剤単独）

トリンテリックス錠 10mg 及び 20mg の粉砕後の安定性は、それぞれ以下のとおりであった。

■保存条件：25℃/75%RH、室内散乱光、ガラス容器、開栓

トリンテリックス錠 10mg［Lot No.：H0001(10)］

測定項目	イニシャル	1ヵ月	2ヵ月	100日
性状	白色の粉末	変化なし	変化なし	変化なし
類縁物質（総量）(%)	＜0.05	＜0.05	＜0.05	＜0.05
含量（%）	99.6	98.4	97.9	98.2
水分（%）	0.9	2.0	1.9	2.1

＜0.05%：定量限界（0.05%）未満

トリンテリックス錠 20mg［Lot No.：H0001(20)］

測定項目	イニシャル	1ヵ月	2ヵ月	100日
性状	白色の粉末	変化なし	変化なし	変化なし
類縁物質（総量）(%)	＜0.05	＜0.05	＜0.05	＜0.05
含量（%）	101.2	100.2	99.6	100.2
水分（%）	0.9	2.1	2.1	2.1

＜0.05%：定量限界（0.05%）未満

■保存条件：40℃、遮光、ガラス容器、密栓

トリンテリックス錠 10mg［Lot No.：H0001(10)］

測定項目	イニシャル	1ヵ月	2ヵ月	3ヵ月
性状	白色の粉末	変化なし	変化なし	変化なし
類縁物質（総量）(%)	＜0.05	＜0.05	＜0.05	0.05
含量（%）	99.6	98.5	98.6	98.6
水分（%）	0.9	1.9	1.9	2.5

＜0.05%：定量限界（0.05%）未満

トリンテリックス錠 20mg［Lot No.：H0001(20)］

測定項目	イニシャル	1ヵ月	2ヵ月	3ヵ月
性状	白色の粉末	変化なし	変化なし	変化なし
類縁物質（総量）(%)	＜0.05	＜0.05	＜0.05	＜0.05
含量（%）	101.2	100.0	99.9	99.7
水分（%）	0.9	1.7	2.1	2.3

＜0.05%：定量限界（0.05%）未満

（武田薬品・ファーマシューティカルサイエンス）

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

1) 崩壊性及び懸濁液の経管通過性

懸濁条件：トリンテリックス錠 10mg 及び 20mg 1 錠に 55℃の水 20mL を加えて 37℃で放置し、5 及び 10 分後に軽く振とうして崩壊状態を観察した後、試験した。

破壊操作：コーティング破壊操作あり

結　　果：いずれも 5 分後に崩壊が確認でき、経管投与チューブの通過性に問題はなかった。

トリンテリックス錠 10mg［Lot No.：H0001(10)］

トリンテリックス錠 20mg［Lot No.：H0001(20)］

	測定項目	5 分後	10 分後	試験結果
トリンテリックス錠 10mg	経鼻チューブ（8Fr.）	完全に懸濁した	完全に懸濁した	通過性に問題なかった
トリンテリックス錠 20mg		完全に懸濁した	完全に懸濁した	通過性に問題なかった
トリンテリックス錠 10mg	ガストロボタンフィーディングチューブ（18Fr.）	完全に懸濁した	完全に懸濁した	通過性に問題なかった
トリンテリックス錠 20mg		完全に懸濁した	完全に懸濁した	通過性に問題なかった

（武田薬品・ファーマシューティカルサイエンス）

2) 懸濁液の安定性

懸濁条件：トリンテリックス錠 10mg 及び 20mg 1 錠に 55℃の水 20mL を加えて 37℃で放置し、5 及び 10 分後に軽く振とうして崩壊状態を観察した後、25℃で保存した。

結　　果：いずれも 4 時間後においても、含量などに特に問題となる変化は認められなかった。

トリンテリックス錠 10mg［Lot No.：H0001(10)］

測定項目	0 時間	0.5 時間	1 時間	2 時間	4 時間
類縁物質（総量）（%）	＜0.05	＜0.05	＜0.05	＜0.05	＜0.05
含量（%）	98.4	99.1	97.2	99.4	97.8

＜0.05%：定量限界（0.05%）未満

トリンテリックス錠 20mg［Lot No.：H0001(20)］

測定項目	0 時間	0.5 時間	1 時間	2 時間	4 時間
類縁物質（総量）（%）	＜0.05	＜0.05	＜0.05	＜0.05	＜0.05
含量（%）	99.5	100.9	98.8	100.5	99.6

＜0.05%：定量限界（0.05%）未満

（武田薬品・ファーマシューティカルサイエンス）

2. その他の関連資料

該当資料なし

トリンテリックス®及び Trintellix®は H. Lundbeck A/S の商標です。